

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD DE RADIO ONCOLOGÍA  
DEPARTAMENTO EVALUACIÓN PROFESIONAL



“EVALUAR LAS TASAS DE RECURRENCIA LOCORREGIONAL Y A DISTANCIA DE ACUERDO A LOS  
SUBTIPOS MOLECULARES POR INMUNOHISTOQUIMICA TRATADAS CON CIRUGIA  
CONSERVADORA DE MAMA, TERAPIA SISTEMICA, Y/O BLOQUEO HORMONAL, +/- TERAPIA  
ANTI HER 2 Y RADIOTERAPIA PARA CANCER DE MAMA TEMPRANO EN EL CENTRO  
ONCOLGICO ESTATAL ISSEMyM EN EL PERIODO DE ENERO DEL 2011 A ENERO DEL 2016”

CENTRO ONCOLOGICO ESTATAL DE ISSEMyM

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN RADIO ONCOLOGÍA

PRESENTA:

M.C. SELENE CELESTE LÓPEZ VARGAS

DIRECTORES TESIS:

ESP. EN R.O PALEMÓN GUTIÉRREZ BALDERAS

ASESOR METODOLOGICO

Dr. EN C. ALBERTO HARDY PÉREZ

REVISORES:

ESP. EN C.O JUAN MANUEL MEDINA CASTRO

ESP. EN C.O ANDRES BLANCO SALAZAR

ESP. EN O.M EVA MARIA GÓMEZ GARCÍA

M. EN I.C HECTOR LORENZO OCAÑA SERVIN

TOLUCA, ESTADO DE MEXICO 2016

## ÍNDICE

Marco Teórico .....	05
Planteamiento del Problema .....	22
Pregunta de Investigación .....	23
Objetivos .....	23
Hipótesis .....	24
Material y Métodos .....	24
Criterios de Inclusión .....	25
Criterios de Exclusión .....	25
Operacionalización de Variables .....	26
Aspectos éticos .....	28
Resultados .....	28
Análisis estadístico .....	33
Discusión .....	35
Conclusiones .....	37
Recomendaciones .....	38
Bibliografía .....	39

## RESUMEN

**Objetivos:** Identificar si existe diferencia entre la tasa de recurrencia locorregional y a distancia en los distintos subtipos moleculares de cáncer de mama, en pacientes diagnosticadas en etapas clínicas tempranas, tratadas con cirugía conservadora de mama, terapia sistémica y/o bloqueo hormonal, +/- terapia anti-her 2 y radioterapia, en Centro Oncológico Estatal en el periodo de enero del 2011 a enero del 2016

**Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo y transversal comparativo en expedientes con diagnóstico de cáncer de mama etapa clínica temprana I y IIA en el archivo clínico del Centro Oncológico Estatal, ISSEMyM en el periodo de enero de 2011 a enero del 2016 se realizó revisión de expedientes, llenado de hoja de recolección de datos, que hayan sido tratadas con cirugía conservadora de mama y posteriormente radioterapia, se clasificaron los pacientes de acuerdo al subtipo molecular, así como el tratamiento de quimioterapia, en bloqueo hormonal, terapia sistémica y terapia blanco, se identificaron las recurrencias de acuerdo a los descrito en las notas clínicas o estudios reportados, se evaluó las tasas de recurrencia local, locorregional o a distancia. Se comparó las tasas de recurrencias de acuerdo a los subtipos moleculares y para cada tratamiento recibido mediante la prueba de Chi<sup>2</sup>.

**Resultados:** De manera general el rango de edad fue de 37 hasta 72 años de edad, con una edad promedio de 52.47 años, moda de 50 años, mediana de 52 años, y una desviación estándar de 7.5. La etapa clínica que predominó fue la IIA (56%), y la estirpe histológica predominante fue carcinoma ductal (94%). Subtipos moleculares se identificaron Luminal A (108 pacientes, correspondiente al 70.5%), luminal B (18 pacientes, que corresponde al 11.7%), Her2 positivo (4 pacientes, 2.6%) y triple negativo (23 pacientes, el 15%).

Pacientes que tuvieron recurrencia (6 pacientes), de los cuales 2 fueron locales, 2 locorregionales y 2 a distancia (1 visceral y 1 óseo).

**Conclusiones:** La tasas de recurrencias locales, locorregionales y a distancia en nuestro estudio fueron similares en los distintos subtipos moleculares, sin tener diferencias significativas.

**Palabras clave:** cirugía conservadora de mama, subtipos moleculares, terapia blanco, bloqueo hormonal.

## ABSTRACT

**Objectives:** To identify if there is a difference between the rate of locoregional and distant recurrence in different molecular subtypes of breast cancer in patients diagnosed in early clinical stages, treated with breast-conserving surgery, systemic therapy and / or hormonal therapy, +/- anti-her 2 therapy and radiotherapy, State Cancer Center in the period from January 2011 to January 2016.

**Methods:** observational, retrospective and cross-sectional study comparative in cases diagnosed with breast cancer clinical stage early I and IIA in the clinical file State Cancer Center, ISSEMyM in the period January 2011 to January 2016 review was conducted records, filling sheet data collection, which has been treated with breast-conserving surgery and subsequent radiotherapy patients according to molecular subtype chemotherapy treatment in hormone-blocking, systemic therapy and target therapy were classified and, They recurrences according to the notes described in the clinical studies reported or identified, rates of local recurrence, locoregional or distant evaluated relapse rates according to molecular subtypes and compared for each treatment received by Chi2 test.

**Results:** Generally the age range was 37-72 years old with an average age of 52.47 years, fashion 50 years, median 52 years and a standard deviation of 7.5. The predominant clinical stage IIA was (56%), and the predominant histological lineage was ductal (94%) carcinoma. Luminal molecular subtypes A (108 patients), luminal B (18 patients), positive Her2 (4 patients) and triple negative (23 patients) were identified. Patients who had recurrence (6 patients), of which 2 were local, 2 locoregional and 2 distance (1 visceral, 1 bone).

**Conclusions:** The rates of local, locoregional and distant recurrences in our study were similar in the different molecular subtypes, without significant differences.

**Keywords:** breast-conserving surgery, molecular subtypes, white therapy, hormonal blockade.

## MARCO TEORICO

### Introducción

El cáncer de mama es un problema de salud pública para las mujeres en todo el mundo. Mundialmente el cáncer de mama es más frecuentemente diagnosticado aproximadamente 23% de todos los cánceres, y causa de muerte por cáncer 14% aproximadamente. En Estados Unidos el cáncer de mama es el más frecuente en cánceres en mujeres, y la segunda causa de muerte por cáncer, los países con mayor incidencia son Estados Unidos y el norte de Europa, y con baja incidencia áreas tales como África y Asia (1). En México, la tasa de mortalidad global por cáncer en general en mujeres es de 69.2 por 100 000 mujeres. De estas muertes, el cáncer de mama representa ahora la causa más importante, afectando a mujeres adultas de todas las edades y de cualquier estatus social. En la actualidad es la segunda causa de muerte entre las mujeres mexicanas adultas de 30 a 54 años de edad (2).

Es uno de los cánceres más tratados por los radio oncólogos. La radiación juega un papel muy importante en el manejo de cáncer de mama en todos sus estadios, incluyendo carcinoma ductal in situ, etapas tempranas (como componente de conservación de mama), y etapas localmente avanzadas (como tratamiento adyuvante posterior a mastectomía). La radioterapia es altamente efectiva como tratamiento paliativo para pacientes con metástasis o progresión de la enfermedad, en áreas localizadas, mejorando la calidad de vida. En las últimas tres décadas las mujeres de todos los grupos de edad han experimentado una disminución en la mortalidad secundaria a un diagnóstico más temprano y tratamientos más eficaces. Estos beneficios han sido contrarrestados por la creciente incidencia (3).

### Anatomía

La mama femenina descansa sobre la pared torácica superficial al músculo pectoral mayor. El tejido mamario se extiende medial y lateralmente de la línea medio axilar al músculo dorsal ancho. Los bordes superior e inferior de la mama son típicamente de la segunda a la sexta costilla. La glándula mamaria puede extenderse hacia la región axilar, este punto anatómico se conoce como Cola de Spencer. El parénquima mamario se encuentra sostenido por el ligamento de Cooper y tejido conectivo que a su vez contiene vasos sanguíneos, nervios, drenaje linfático y tejido adiposo. El límite profundo es la fascia del músculo pectoral mayor. La pared del tórax que consiste en la caja torácica, músculos interóseos y fascia se encuentran por debajo del músculo pectoral mayor. Microscópicamente, el parénquima de la mama se compone de lóbulos y ductos. El sistema ductal de la mama se divide en segmentos que convergen en grandes conductos lactíferos que desembocan en el complejo areola-pezones. El espacio entre los lobulillos y los conductos, la unidad ductal-lobulillar terminal es el lugar más común para desarrollar cáncer de mama.

La mama tiene un drenaje linfático que drena a los linfáticos de la axila, la cadena mamaria interna y fosa supraclavicular. El drenaje también puede incluir a linfáticos dentro de la mama y otros que existen entre los músculos pectorales, ganglios linfáticos de Rotter. Los ganglios axilares se dividen en tres niveles de acuerdo a su localización anatómica en relación al músculo pectoral menor. El nivel I está conformado por los ganglios que se encuentran inferolateral al músculo pectoral menor; El nivel II se encuentra por debajo del músculo pectoral menor, y por último el nivel III son aquellos que se encuentran superior y medial al pectoral menor, pero por debajo de la clavícula.

El cáncer de mama también puede afectar a los linfáticos de la cadena mamaria interna, los canales linfáticos que drenan a la cadena mamaria interna son los que se encuentran cerca de la fascia pectoral.

Un estudio que incluyó la linfocentellografía antes de la cirugía indicó la frecuencia de afección de la cadena mamaria interna de acuerdo a la localización inicial en cada uno de los cuadrantes: de tal manera que los tumores localizados en el cuadrante inferior interno representó un 43% al momento de la presentación, seguido del cuadrante inferior externo con un 32% y finalmente los tumores centrales con un 28% (3).

## **Factores de riesgo**

Con la excepción de sexo femenino, la edad es el factor de riesgo más consistente y significativo. Otros factores de riesgo incluyen antecedentes personales y familiares antecedentes de cáncer de mama, la nuliparidad o la edad tardía al primer parto, la menarca temprana y menopausia tardía, alta densidad de tejido de mama, exposición a la radiación a una edad temprana, el consumo de alcohol y el uso de la terapia hormonal postmenopáusica (4).

### **Edad**

El riesgo de cáncer de mama aumenta exponencialmente hasta la edad de la menopausia, momento en el que el riesgo disminuye significativamente. Después de los 80 años, la incidencia de cáncer de mama comienza a mostrar un ligero descenso. Para las mujeres de 30 años de edad, el aumento anual de riesgo de desarrollar cáncer de mama es de aproximadamente 0,07% por año. Esto aumenta a 0,44% por año para mujeres de más de 70 años. Aunque estos porcentajes pueden parecer bajos; el riesgo de por vida es un resumen de los riesgos anuales de cáncer de mama. Dado que las mujeres más jóvenes tienen una esperanza de vida más larga que las mujeres mayores, las mujeres más jóvenes tienen un mayor riesgo de por vida. Sólo el 0,43% de las mujeres desarrollan cáncer de mama antes de los 40 años, mientras que el 4% de las mujeres desarrollan cáncer de mama entre las edades de 40 y el 59 y el 6,88% de las mujeres desarrollan cáncer de mama entre las edades de 60 y 79 (4).

### **Paridad y Lactancia**

El efecto protector de tener hijos a edades más tempranas en el cáncer de mama está bien establecida. En un estudio de casos y controles MacMahon et al, demostró una relación casi lineal entre el riesgo relativo de cáncer de mama y la edad al primer parto, con mujeres de 20 a 25 años tienen casi un 50% de reducción en el riesgo relativo en el cáncer de mama en comparación con las mujeres nulíparas. Curiosamente, para las mujeres cuyo primer parto ocurrido más de 35 años, el riesgo parece ser mayor que en mujeres nulíparas. Los datos sobre el efecto de la lactancia materna no son tan fuertes como los datos sobre la edad al primer parto, pero sí sugieren un efecto protector. En Oxford se llevó a cabo un análisis de 47 estudios que evaluaron la lactancia materna y el cáncer de mama y el riesgo de cáncer de mama, informando de una disminución en el riesgo relativo de cáncer de mama en un 4,3% por cada 12 meses de lactancia materna (5).

### **Función ovárica**

La relación entre la función ovárica y el riesgo de cáncer de mama ha sido reconocida, (menarquia temprana y menopausia tardía) contribuyendo de manera significativa al riesgo de cáncer de mama. En comparación con las mujeres cuya menopausia ocurre entre las edades de 45 y 54 años (riesgo relativo = 1), las mujeres con menopausia precoz antes de los 45 años tienen un riesgo relativo de cáncer de mama de 0.73 y mujeres con menopausia tardía a los 55 o más años de edad tienen un riesgo relativo de 1,48 (6).

### **Hormonas exógenas**

El riesgo de cáncer de mama asociado con la terapia hormonal ha sido motivo de controversia. Un metanálisis de 51 estudios epidemiológicos de más de 150.000 mujeres, mostro un aumento del riesgo relativo de 1,35 para los usuarios actuales o recientes de terapia hormonal. Informaron que después de la menopausia, el riesgo relativo anual de desarrollar cáncer de mama es de 2.3% por año. Un estudio de 46.000 mujeres informó de que el uso combinado de estrógenos y progesterona aumenta el riesgo relativo de cáncer de mama 8% en comparación con el riesgo de no usuarios, mientras que el uso de estrógeno solo aumenta el riesgo relativo de 1%. Sin embargo, el uso a corto plazo de reemplazo hormonal, particularmente en mujeres con síntomas menopáusicos severos, no ha sido consistentemente asociado con el riesgo de cáncer de mama.

Para las mujeres que tienen histerectomía, la terapia hormonal con estrógenos solamente en lugar de estrógenos y progesterona tiene un efecto mínimo sobre el riesgo de cáncer de mama (7).

El uso de anticonceptivos orales no está demostrado de incrementar el riesgo de cáncer de mama, existe alguna evidencia con el uso de anticonceptivos orales por más de 4 años con prioridad al primer embarazo, para incrementar el riesgo de cáncer de mama (7).

### **Historia familiar**

El incremento de riesgo de cáncer de mama en función con la historia familiar está bien establecida. Para las mujeres con familiares de segundo grado (abuela y tía) con cáncer de mama el riesgo relativo es de 1.5 y para las mujeres con familiares de primer grado (madre y hermana) el riesgo relativo es de 1.7 a 2.5.

Esto se puede explicar en parte por la condición genética que predispone un riesgo individual a desarrollar cáncer de mama, (mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2), entre 20 y 25% de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, tienen una historia familiar de la enfermedad y aproximadamente el 10% de mujeres con cáncer de mama son por mutaciones autosómicas dominantes.

En la actualidad, el riesgo familiar depende del número de familiares y la edad al diagnóstico. Mujeres con familiares de primer grado tienen un riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama de 2 a 3 veces más que las mujeres sin historia familiar, mujeres con 2 o más familiares de primer grado con cáncer de mama tienen de 4 a 5 veces más de desarrollar cáncer de mama que las mujeres sin historia familiar(8).

Mujeres con fuerte historia familiar de primer y segundo grado, diagnosticadas en la pre menopausia, tienen alta susceptibilidad de mutaciones en los genes BRCA 1 o BRCA 2, representando <1% de la población y aproximadamente el 5 al 10% de todos los cánceres de mama. Mujeres que tienen mutación en estos genes el riesgo durante la vida de desarrollar cáncer de mama es más del 70 al 80% (9).

### **Exposición a radiación**

Exposición a la radiación ionizantes durante y antes de la pubertad incrementa el riesgo para desarrollar carcinoma de mama. Land et al. reportó que los pacientes con exposición a radiación ionizante por accidentes nucleares, examinación por fluoroscopia para tuberculosis y múltiples exámenes por mastitis, concluyendo que el riesgo es lineal a la exposición con el aumento de dosis, dependiente de la edad de exposición. Exposiciones de mayor de 0.1Gy, incrementa el riesgo para cáncer de mama de 4.5 veces por 0.01 Gy, incrementando el riesgo cuando la exposición se da en edades de 10 a 14 años.

El riesgo de desarrollar tumores sólidos, especialmente cáncer de mama, en pacientes tratadas con radiación por Linfoma Hodgkin en edad jóvenes, en los márgenes de campos de radiación, la probabilidad acumulada de cáncer de mama a los 40 años es de 35%. En un reciente estudio el riesgo relativo para cáncer de mama está definido por la dosis recibida a tórax en <40Gy y > 40Gy. Las mujeres tratadas a la edad de 25 años con dosis de 40Gy a tórax sin recibir agentes alquilantes, el riesgo absoluto es de 1.4%, a los 45 años es de 11.1% y >55 años es de 29%.

Actualmente la reducción de campos de radiación (ganglio involucrado), han disminuido el riesgo de cáncer de mama asociado al tratamiento de Linfoma Hodgkin (10).

### **Determinación de riesgo individual**

Es importante considerar la combinación de factores de riesgo, para determinar el riesgo general. Gail et al usa los factores de riesgo en un modelo que predice el riesgo anual y durante la vida para desarrollar cáncer de mama, basados en la edad, número de familiares afectados con la enfermedad, edad al diagnóstico, edad de la menarca e historia de hiperplasia ductal atípica.

**Tabla 1 Clasificación de riesgo**

Riesgo Relativo <2	Riesgo Relativo 2-4	Riesgo Relativo >4
Menarca temprana Menopausia tardía	Familiar de primer grado con cáncer	Mutación BRCA1 y BRCA 2
Nuliparidad	Mutación CHEK2	Carcinoma lobulillar in situ
Estrógenos + Progesterona	Enfermedad proliferativa	Hiperplasia Atípica
Terapia hormonal de reemplazo	Densidad Mastográfica	Exposición a radiación ionizante < 30 años

DeVita, V, Lawrence T, Rosenbert S. Cancer Principles and Practice of Oncology. 10ª ed. Cap 106 LWW 2013.

### Patología de cáncer de mama

Históricamente, la clasificación de los cánceres de mama invasor se ha basado en la apariencia morfológica. La clasificación más ampliamente utilizada es el de la Organización Mundial de la Salud, basado en el crecimiento de patrones y características citológicas de las células tumorales. Histológicamente los carcinomas se dividen en dos grandes grupos: carcinoma invasor y carcinoma in situ. Aunque el sistema de clasificación reconoce carcinomas invasores "ductal" y "lobular"(11).

**Tabla 2 Clasificación de la OMS para tumores malignos de mama**

Carcinoma In Situ	Carcinoma Invasor
Carcinoma Ductal in Situ	Carcinoma Ductal Invasor
Carcinoma Lobulillar In Situ	Carcinoma lobulillar invasor Carcinoma Tubular Carcinoma invasor cribiforme Carcinoma Mucinoso Carcinoma invasor papilar Carcinoma invasor micropapilar Carcinoma Apocrino Carcinoma Secretor Carcinoma Adenoideo Quístico Carcinoma Metaplásico Carcinoma Neuroendocrino Carcinoma Inflamatorio

Beyzadeoglu M, Ozygit G, Ebruli C. Basic Radiation Oncology, 1st Ed. Cap 7. Springer 2010.

El tipo histológico más común de cáncer de mama es el carcinoma ductal invasor (infiltrante), que comprende 70% a 80% de los casos. En la práctica, los términos carcinoma ductal invasor, carcinoma ductal infiltrante se utilizan indistintamente.

Los tipos especiales de tipos de cáncer comprenden aproximadamente el 20% a 30% de los carcinomas invasor. Al menos 90% de un tumor debe demostrar las características histológicas que definen a un tipo especial de cáncer a ser designados como ese tipo histológico (11).

**Carcinoma in situ:** Células epiteliales malignas se encuentra limitadas a la membrana basal del ducto y acino.

**Carcinoma invasor:** Células neoplásicas atravesaron la membrana basal y muestran afección del estroma, por consiguiente el cáncer invasor puede afectar el espacio linfovascular, habilidad para metastatizar a ganglios linfáticos y finalmente órganos a distancia.

**Carcinoma Ductal Infiltrante** Es el carcinoma invasor más común, constituye del 70 al 80%, con un rango amplio, que no tiene características específicas de otros subtipos. A su vez del 70-80 % del carcinoma ductal invasor son receptores de estrógenos positivos, del 60-70% son positivos para receptores de progesterona y finalmente del 15-30% son her2neu positivos (12).



## Presentación clínica

En la mayoría de los casos, la detección de un tumor palpable. Algunos pacientes pueden presentar un tumor aislado e indoloro en la mama. Otros pueden tener una secreción o sangrado del pezón. La presentación signos y síntomas pueden incluir retracción del pezón, dolor, ulceración, inflamación, o el mal olor con fijación a la piel o la pared torácica en el examen físico. Otra característica es un patrón de metástasis: peritoneal, retroperitoneal, hueso, médula ósea, leptomenígea, gastrointestinal, ovario y metástasis uterinas con más frecuentes (3)

**Tabla 3 signos y síntomas cáncer mama**

<b>Tumor</b>	Móviles No Doloroso Unilateral Bordes Mal Definidos Irregular y difícil de palpar
<b>Dolor</b>	90% sin dolor al momento de diagnóstico
<b>Descarga por pezón</b>	Infrecuente Unilateral Características sanguinolentas
<b>Edema de piel en la mama</b>	El tumor alcanza los linfáticos superficiales de la dermis que pasan a través de los vasos dentro de los ligamentos de Cooper. Los linfáticos son obstruidos, el drenaje linfático se encuentra dañado y el edema solo se manifiesta en la piel.
<b>Ulceración de la piel y eritema</b>	Las células tumorales primero invaden la fascia profunda, después el músculo pectoral y pared torácica en estadios localmente avanzados.

Beyzadeoglu M, Ozygit G, Ebruli C. Basic Radiation Oncology, 1st Ed. Cap 7. Springer 2010.

## Diagnóstico de cáncer de mama

Todos los pacientes deben someterse a una cuidadosa historia clínica con atención a los factores de riesgo y la historia familiar. Una exploración física detallada se debe realizar con el foco en el seno involucrado, la del otro seno, todas las áreas de los ganglios linfáticos regionales, pulmones, huesos y el hígado.

La mamografía de diagnóstico bilateral, incluyendo vistas adicionales que ponen de relieve la anomalía, deben llevar a cabo para evaluar el grado de implicación ipsilateral y contralateral.

La mayoría de los pacientes también deben tener la ecografía diagnóstica de la mama y de los ganglios linfáticos regionales para definir con mayor precisión extensión locorregional de la enfermedad. Para los pacientes con una anomalía sospechosa en el examen físico, en la mamografía o ecografía, se debe obtener muestra del tejido para descartar el cáncer. Los procedimientos de biopsia recomendada es una biopsia generalmente realizada bajo control ecográfico. Para los pacientes que presente con calcificaciones sospechosas que no pueden visualizarse bien con la ecografía, se recomienda una biopsia estereotáctica. Una biopsia estereotáctica se realiza bajo la localización mamográfica. En cualquier procedimiento de la biopsia, es importante dejar un clip u otro marcador cerca de la anomalía para ayudar a localizar el tumor para una cirugía posterior. Una vez que el diagnóstico de cáncer de mama se ha establecido se debe realizar pruebas patológicas para determinar características importantes, tales como la histología, grado, presencia de invasión linfovascular, receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona [PR], y HER2 / receptor neu). Cuando la estadificación es apropiada, los estudios deben realizarse para descartar enfermedad metastásica (13)

## Escrutinio

La detección del cáncer de mama se realiza en mujeres asintomáticas de modo que la enfermedad se puede detectar antes. Independientemente del nivel de riesgo, seguido de una historia clínica completa, la mujer puede ser estratificada en dos grupos de riesgo: riesgo medio y riesgo alto. A pesar de las controversias con el intervalo de tiempo de la detección y el beneficio de la detección en determinados grupos de edad (es decir, las edades de 40 a 49), se recomienda que las mujeres de edad promedio de 40 años o más deben someterse a examen anual mamografía bilateral de acuerdo a la Sociedad Americana de Cáncer.

Entre las poblaciones de alto riesgo, la evidencia clara para recomendar el cribado anual de resonancia magnética, además de la mamografía para los portadores de BRCA. En general, la detección de cáncer de mama hereditario comienza a los 25 años e incluye anual mamografía, resonancia magnética de mama anual, bianual y exámenes clínicos de los senos. Las mujeres que recibieron radiación para el diagnóstico previo de linfoma son examinados de manera similar con la mamografía y la resonancia magnética a partir de 10 años después de completar la radiación. Otras características de alto riesgo, tales como una antecedentes personales de cáncer de mama, carcinoma lobulillar in situ, o riesgo familiar no justifican el uso complementario de la RM (14).

## Estadificación

La estadificación se refiere a agrupar a las pacientes de acuerdo a la extensión de su enfermedad, es útil en los siguientes casos: 1 Determinar el tratamiento individualizando a cada paciente, 2 estimar el pronóstico y 3 comparar los resultados de los diferentes tratamientos.

## TNM

**Tabla 4 T ( Tumor )**

<b>TX</b>	<b>Tumor no puede ser evaluado</b>
<b>T0</b>	No evidencia de tumor primario
<b>Tis</b>	Carcinoma In Situ
<b>Tis DCIS</b>	Carcinoma Ductal In Situ
<b>Tis DLIS</b>	Carcinoma Lobular In Situ
<b>Tis Paget</b>	Enfermedad de Paget del pezón, no asociado a carcinoma invasor
<b>T1</b>	Tumor menor de 2cm en su más grande dimensión
<b>T1mi</b>	Tumor menor de 1mm en su más grande dimensión
<b>T1a</b>	Tumor de .1cm a .5cm en su más grande dimensión
<b>T1b</b>	Tumor de .5cm -1cm en su más grande dimensión
<b>T1c</b>	Tumor de 1cm -2 cm en su más grande dimensión
<b>T2</b>	Tumor mayor de 2cm pero no más de 5cm en su más grande dimensión
<b>T3</b>	Tumor mayor de 5cm en su mas grande dimensión
<b>T4</b>	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a pared torácica, ulceración de la piel
<b>T4a</b>	Extensión a pared torácica, no incluyendo solo músculo pectoral adherencia o invasión
<b>T4b</b>	Ulceración de la piel, piel de naranja
<b>T4c</b>	Incluye T4a y T4b
<b>T4d</b>	Carcinoma inflamatorio

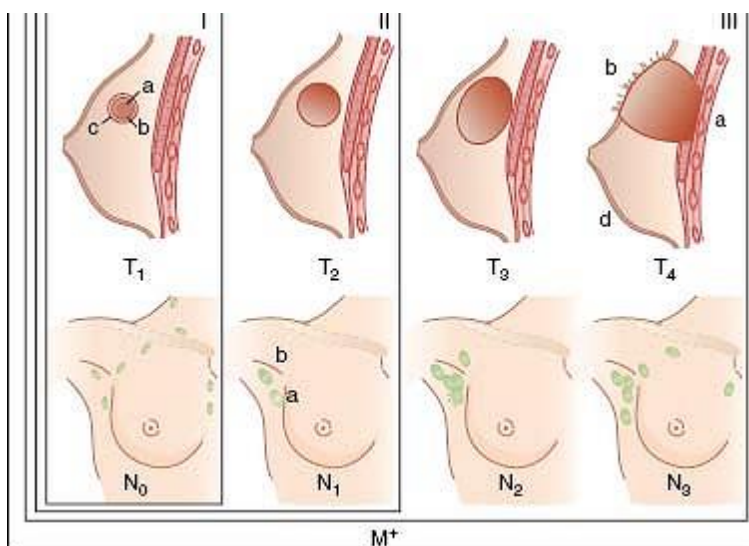
**Tabla 5 Ganglios linfáticos (N)**

Nx	Ganglios linfáticos regionales no se pueden valorar
N0	No se encuentran ganglios linfáticos regionales
N1	Ganglio o ganglios linfáticos móviles ipsilaterales en los niveles I y II axilares
N2a	Ganglios linfáticos ipsilaterales en los niveles I y II, clínicamente fijos a otras estructuras
N2b	Metástasis clínicamente detectadas ipsilaterales en cadena mamaria interna y ausencia clínica de ganglios axilares
N3a	Metástasis ipsilaterales infraclaviulares
N3b	Metástasis ipsilaterales en cadena mamaria interna y axila
N3c	Metástasis ipsilaterales supraclaviculares

**Tabla 6 Metástasis ( M )**

M0	Ausencia de metastasis
M1	Metástasis documentadas por estudio radiológico.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76



**Tabla 7 Definición de Grupos pronósticos**

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76

**Tabla 8 Supervivencia de acuerdo a estadio clínico**

	0	1	2	3	4	5
0	100	99.2	98.1	96.7	94.9	92.7
I	100	98.8	96.8	94.2	91.3	87.8
IIA	100	97.8	94.4	90.0	85.7	81.4
IIB	100	97.2	91.7	85.9	80.0	74
IIIA	100	96.5	88.8	80.9	73.5	66.7
IIIB	100	85.7	70.1	58.5	49.0	41.0
IIIC	100	93.6	80.3	68.7	58.6	49.3
IV	100	61	43.5	30.1	21.7	14.8

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76

**Tabla 9 Recurrencias de acuerdo a subtipo molecular**

ESTATUS MOLECULAR	% RECURRENCIA A 10 AÑOS
Receptores hormonales positivos	11%
Receptores hormonales negativos	13%
Her 2 positivo	18%

### Características biológicas

El cáncer es una enfermedad genética y se puede entender mejor mediante el estudio de las alteraciones del ADN que conducen a la desarrollo de cáncer. Sin embargo, una comprensión más profunda de la carcinogénesis requiere una idea de cómo estos cambios genéticos alteran vías celulares programadas, las cuales llevan al crecimiento, invasión y metástasis (15).

El cáncer de mama es una enfermedad biológicamente heterogénea. Recientes avances en genética y biología molecular, nos permiten comprender la heterogeneidad genética de la enfermedad. La expresión de micro arreglos en el ADN tiende a clasificar al cáncer de mama dentro de subtipos moleculares, que corresponden con distintos grupos pronósticos basados en la biología y

agresividad de la enfermedad. Interesantemente, esta clasificación molecular es fuertemente influenciada por la expresión de genes como receptores hormonales y HER2/neu (16).

### **Subtipos moleculares en cáncer de mama**

El trabajo de Perou et al. y Sorlie et al. sugieren una clasificación de los subtipos de cáncer de mama basado en la expresión génica, patrones que denominaron los subtipos moleculares de cáncer de mama. Entre las categorías que definen los subtipos moleculares son: luminal A y B (por receptores de estrógeno típicamente [ER] o del receptor de progesterona [PR] positivo), HER2 tumores de genes amplificados, y una clase denominada basal por la expresión de las queratinas basales.

Recientes esfuerzos por parte del Atlas de Genoma del Cáncer (TCGA) y el Consorcio Internacional Molecular Taxonomía de Cáncer de Mama (METABRIC), han confirmado estos hallazgos anteriores, además de proporcionar subtipos moleculares más detallados. Los subtipos moleculares de cáncer de mama enriquecidos de estrógeno tienden a ser similares a los de las células ductales del lumen, mientras que los estrógenos negativos son fenotipos moleculares similares a HER2/neu tienen firmas únicas (17).

Los **subtipos luminales** comprenden la mayoría de los cánceres de mama y se caracterizan por la expresión de genes que son normalmente expresado en el epitelio luminal de la mama, tales como citoqueratinas 8 y 18 y la firma de expresión luminal (ESR1, GATA3, FOXA1, XBP1, y MYB), los subtipos luminales se pueden dividir en dos subgrupos: luminal A y tumores luminal B. Luminal A son más comunes y se caracterizan por altos niveles de expresión de genes ER positivos y baja expresión de la agrupación HER2. En contraste, los tumores luminal B se caracterizan por niveles más bajos de expresión de genes relacionados con ER, expresión variable de HER2, y mayores niveles de genes de proliferación. Tumores luminal A tienen un mejor pronóstico que los tumores en general luminal B (18).

El **subtipo HER2-positivo** comprende aproximadamente 10% a 15% de todos los cánceres de mama y sobreexpresan genes HER2 y la proliferación asociada tiene una menor expresión de genes relacionados con ER. Curiosamente, el trabajo más reciente de la TCGA demuestra que no todos los tipos de cáncer que son clínicamente HER2 positivo como se define por una inmunohistoquímica (IHC) de análisis y / o hibridación in situ fluorescente (FISH) caen en el subtipo molecular HER2-positivo y viceversa. La mayoría de HER2 clínicamente los cánceres de mama positivos que no son considerados parte del subgrupo HER2- positivo por caída de perfiles de expresión génica en el subtipo luminal con sobreexpresión de HER2 (19).

Los **subtipos receptores hormonales negativos** comprenden un grupo heterogéneo de tumores que clínicamente se denomina cáncer de mama triple negativo, ya que normalmente carecen de ER, PR y HER2, y se refieren a menudo como el triple negativo, aunque no todos los tumores son de triple basallike negativo y viceversa. La categoría de los subconjuntos basallike ER-negativos fueron identificados por primera vez con microarreglos de primera generación que muestran una alta expresión de genes de proliferación y citoqueratinas basales y una pérdida de genes asociados al control del ciclo celular, lo que confiere un mal pronóstico en general. Aunque los tumores basallike son los más comunes de los subtipos de ER-negativo (50% a 75% de todos los tumores ER-negativo) y comprenden 15% a 20% de todos los tipos de cáncer de mama, también existen otros subtipos de ER-negativo, recientemente descritos: Claudin-low, rico en interferón, receptores de andrógenos positivo y grupos normal. Aunque el subgrupo claudin low tiene algunas similitudes con basallike, es distinto ya que estos tumores tienen una baja expresión de los genes están involucrados en células epiteliales de las uniones estrechas. Los tumores de Claudin-low han sido de particular interés debido a que poseen características similares a las células de transición epitelio-mesenquimal (EMT). Para caracterizar mejor la heterogeneidad de esta forma de cáncer, un estudio reciente hizo un análisis de la agregación de los perfiles de expresión génica de los tumores primarios y ha definido seis distintos subtipos (20).

Los grupos principales incluían dos basallike, un inmunomodulador, un mesenquimal, un mesenquimales de tallo similar, y un subtipo de receptor de andrógenos luminal. De mayor

importancia, proporciona evidencia preclínica que estos subtipos moleculares fueron sensibles a diferentes terapias. Esto tiene directa relevancia y debe ser validado aún más.

Aunque la definición exacta de los subtipos moleculares es un tema de debate activo, es evidente que estos subtipos son reproducibles en múltiples conjuntos de datos y su impacto pronóstico ha sido validado en estos escenarios. Como resultado, los ensayos clínicos están ahora siendo diseñado para subdividir los pacientes de ER / PR y el estado de HER2 para validar las afirmaciones de que los enfoques terapéuticos deben abordar estos grupos en lugar de la población de pacientes con cáncer de mama en su conjunto. En 2011, la Conferencia Internacional del Cáncer de Mama de St. Gallen reconoció que el cáncer de mama no debe ser tratado como una sola enfermedad y recomendó que la definición de la enfermedad pruebas de matriz genética o la aproximación que realiza la condición de ER / PR / HER2 en combinación con marcadores de proliferación, como Ki-67, reafirmó esta posición en 2013 (21).

### **Mutaciones en subgrupos moleculares**

Los datos del TCGA destaca el hecho que las mutaciones somáticas más frecuentes se pueden ver en sólo tres genes (TP53, PIK3A, y GATA3), con una incidencia de más del 10%. Aunque la tasa de genes mutados de manera significativa es la más baja en el subgrupo luminal, sino que también es el más grupo heterogéneo en términos de espectro mutacional. La mutación más frecuente en los tumores luminal A es en PIK3A (45%) seguido por MAP3K1, GATA3, TP53, CDH1, y MAP2K4. Los luminal B, también mostraron una amplia gama, con la mutación mas frecuentemente siendo TP53 y PIK3CA (ambos 29%). Aunque el subgrupo de HER2- positivo también muestra una alta frecuencia de mutaciones en TP53 (72%) y PIK3CA (39%), a diferencia de los subtipos luminal. Tumores Basallike albergan mutaciones en común con TP53 (80%), y parece que hay poca superposición con las mutaciones observadas en los subtipos luminales. De hecho, las mutaciones observadas en el grupo basallike mostraron similitudes significativas a los cánceres serosos del ovario (22).

### **Factores pronósticos de recurrencia local y a distancia en etapas clínicas tempranas de cáncer de mama y tratamiento conservador**

El carcinoma de mama representa un amplio espectro de tumores con una variedad de características clínicas, biológicas y genéticas que resultan en una variación considerable en el pronóstico. Es importante entender, sobre todo desde la perspectiva de los radioncologos, que los factores pronósticos de recaídas sistémicas y factores pronósticos de recaída local difieren significativamente. Por otra parte, factores pronósticos de recidiva local después de la mastectomía difieren sustancialmente de los factores pronósticos de recaída local después de la tumorectomía y radiación.

El tamaño del tumor y el estado de los ganglios son claramente uno de los predictores más fuertes de la supervivencia global y de metástasis y también son fuertes predictores de recaída después de la mastectomía en la pared torácica cuando la radiación no se use. Por otra parte, el estado del margen es un fuerte predictor de recaída en mama tratadas conservadoramente pero no está fuertemente relacionado con recaída a distancia, la edad temprana es también un predictor muy fuerte para recaída local después de tratamiento conservador de mama y aunque se ha demostrado que es predictivo de metástasis sistémica, el efecto de la edad joven en metástasis a distancia como un factor independiente es claramente no tan significativo como lo es para la recidiva local en los pacientes tratados con cirugía conservadora (23).

El Colegio Americano de Patólogos presentó una declaración de consenso en 1999 que resume los factores pronósticos.

<b>Categoría I</b>	<b>Importancia pronostica y útil en el manejo clínico del paciente.</b>
<b>Categoría II</b>	Estudiados ampliamente clínicamente y biológicamente, pero su importancia queda validado en estudios.
<b>Categoría III</b>	Otros factores que no están suficientemente estudiados para demostrar su valor pronóstico.

**Tabla 10. Categoría de acuerdo a factores pronósticos**

<b>Categoría I</b>	<b>Categoría II</b>	<b>Categoría III</b>
<b>Tamaño de tumor</b> <b>Ganglios linfáticos</b> <b>Micro metástasis</b> <b>Grado histológico</b> <b>Recuento mitótico</b> <b>Estado de los receptores hormonales</b>	Expresión de Her/neu Mutación de p53 Invasión linfovascular Ploidía del ADN	Angiogénesis tumoral EGFR Factor de crecimiento transformante Bcl-2 Sobreexpresión de catepsina D

Más recientemente, en base a los avances en las técnicas moleculares que permiten la caracterización genética de los tumores, se han identificado factores pronósticos moleculares adicionales, que se puede perfeccionar la toma de decisiones clínicas y ya están siendo aplicados clínicamente.

### **Receptores hormonales en cáncer de mama**

Varios estudios han indicado que los pacientes con receptores hormonales positivos tienen una mayor tasa de supervivencia. Crowe et al. estudió 1.392 pacientes con cáncer de mama, tratados con mastectomía radical modificada, tumores ER-positivos, encontrados en 1.063 pacientes (76,4%) a 10 años la tasa de supervivencia global de 65,9% fue significativamente mejor que la tasa del 56% en 329 pacientes con tumores ER-negativos ( $P = 0,0001$ ). Sin embargo, esta correlación no es consistente, con informes contradictorios en cuanto a la importancia pronóstica del estado de los receptores hormonales. Los tumores que expresan tanto ER y PR tiene el mayor beneficio de la terapia hormonal, pero los que contienen solamente ER o PR todavía tienen respuestas significativas. Dos tipos de RE-ER- $\alpha$  y ER- $\beta$ -ahora han sido identificados. PR también existe en dos formas, PRA y PRB. Los pacientes con tumores negativos para los receptores hormonales sólo tienen pequeña probabilidad de responder a la terapia hormonal (24).

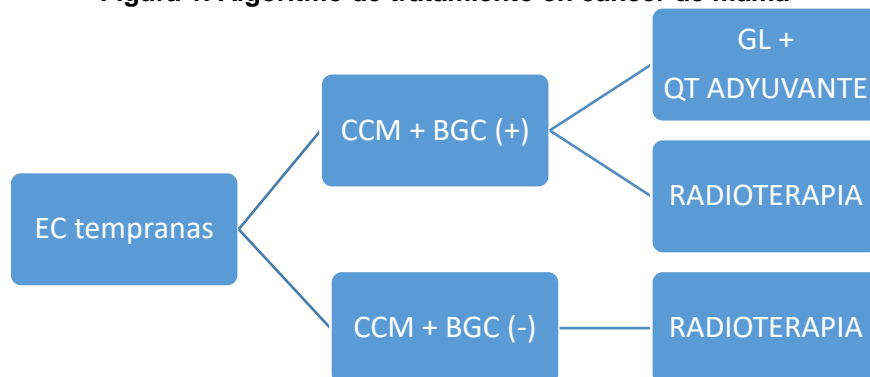
### **Sobreexpresión de HER 2/neu**

El proto-oncogén HER2/neu (también llamado c-erbB-2), codifica para una glicoproteína transmembrana, p185 localizado en el cromosoma, que tiene actividad tirosina quinasa y es homóloga a la EGFR.271 Se amplifica o sobreexpresa en hasta el 30% de los carcinomas de mama humanos. La sobreexpresión de la proteína se asocia la agresividad del tumor y la disminución de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con ganglios positivos, con significado pronóstico variable entre los pacientes con ganglios negativos. El conflicto a la importancia pronóstica de HER2 / neu pueden estar relacionados con la variabilidad interobservador en la interpretación de la tinción, para la sobreexpresión intermedia de HER2 / neu se interpreta en una escala de 0 a 3+. Los datos disponibles sugieren que la mayoría de 0-1 tinción es claramente negativo y 3+ es claramente positiva, mientras que la clasificación de los pacientes con tinción 2+ sigue siendo incierto. La amplificación del oncogen identificado mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) técnicas se ha encontrado para ser de más valorable. La variabilidad en el valor pronóstico de HER2 / neu puede estar relacionado con la variabilidad en la interpretación de los niveles de expresión de proteínas. En el análisis univariado, la tinción con el HercepTest reveló un peor pronóstico en los casos de + 3, que se asociaron significativamente con los niveles más bajos y ER histológico tumores de grado III. Más importante que su significado pronóstico, sin embargo, es su valor predictivo con respecto a la respuesta a la terapia y su valor en la identificación de los pacientes que pueden beneficiarse de la terapia adyuvante específica dirigida a la proteína. Varios estudios han demostrado que el HER-2 / neu puede ser predictivo de la respuesta a la terapia hormonal, la resistencia a la quimioterapia basado en agentes alquilantes y la respuesta a taxanos (25).

## Tratamiento en etapas clínicas tempranas

Para el cáncer de mama invasor en estadios I a III, los objetivos del tratamiento son curativos. Las decisiones de tratamiento se hacen en última instancia, con respecto a las comorbilidades del paciente, después de analizar los riesgos y beneficios de la terapia, y con base a las preferencias del paciente. El tratamiento multimodal (Figura 1) ha tenido un profundo impacto en los resultados del cáncer de mama, ya que ha permitido mejorar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global (3).

**Figura 1. Algoritmo de tratamiento en cáncer de mama**



Gunderson and Tepper. CLINICAL RADIATION ONCOLOGY, 4th edition, Elsevier, 2012

La cirugía y la radioterapia tienen un papel importante en el tratamiento curativo en la mayoría de los cánceres de mama y determinan en gran medida el control local de la enfermedad. Para los pacientes con estadio temprano en la enfermedad invasora, la cirugía conservadora de mama, la resección del tumor primario (por ejemplo, una lumpectomía, segmental mastectomía, la extirpación local amplia) o una mastectomía. Numerosos ensayos clínicos prospectivos aleatorizados han indicado que la cirugía conservadora de la mama con radiación de toda la mama proporciona resultados a largo plazo equivalentes a las de mastectomía (26).

## Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico en las primeras etapas de cáncer de mama, es la resección del tumor primario y la de los ganglios linfáticos regionales. El tumor primario puede ser resecado por la mastectomía o lumpectomía y las regiones nodales pueden abordarse quirúrgicamente mediante la disección de los ganglios linfáticos o biopsia del ganglio centinela. Procedimientos que eliminan la mayor parte del parénquima de la mama, incluyen la mastectomía radical, mastectomía radical extendida, mastectomía radical modificada, mastectomía simple (también conocida como mastectomía total), mastectomía conservadora de piel, y la mastectomía con conservación del pezón (27).

El objetivo de la cirugía conservadora de la mama debe ser extirpar el tumor primario con márgenes quirúrgicos que sean libre de neoplasia o en la enfermedad situ. Un objetivo secundario es proporcionar el mejor resultado estético posible, sin la retracción, el desplazamiento del pezón, o el exceso de pérdida de volumen. Para algunas mujeres con senos más grandes, varios centros están ahora abogando por la cirugía oncoplastica, en el cual se llevan a cabo diversos reordenamientos locales del tejido en el momento quirúrgico para mantener la estética de la mama.

**Lumpectomía:** tratamiento del cáncer de mama, inicialmente descrita por Keynes en 1929 y 1937, la cirugía conservadora de la mama combinada por escisión local amplia del tumor seguida de irradiación definitiva. Varios términos se han utilizado para describir esta técnica quirúrgica cirugía conservadora de la mama, como tumorectomía, la cual se realiza mediante una escisión local amplia, de la mama, otros son tilectomía, tumorectomía, mastectomía segmentaria, mastectomía



parcial, y cuadrantectomía. El NSABP recomienda tipos específicos de incisiones en función de la localización del tumor (28).

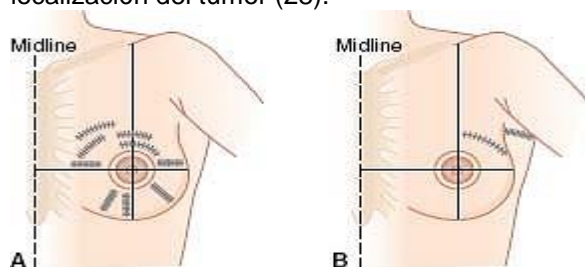


FIGURA 2. Proyecto Nacional Quirúrgicas Adyuvante de Mama (NSABP), para la dirección de incisiones utilizadas para la tumorectomía (A) y de los ganglios axilares disección (B).

El grado óptimo de resección de mama para el tratamiento de cáncer de mama T1 y T2 no se ha definido. El aumento del tamaño de la resección puede reducir el riesgo de recidiva local, pero también tiene un impacto adverso en el resultado cosmético. Debido a que la estética es una razón fundamental para llevar a cabo la extirpación del tumor y la irradiación en lugar de la mastectomía, la extirpación local amplia con márgenes microscópicamente negativos es preferible a la mastectomía segmentaria o cuadrantectomía. La extirpación quirúrgica de tejido mamario adicional que rodea el sitio de escisión original se indica cuando los márgenes son positivos y existe una probabilidad sustancial de que existan células neoplásicas. El porcentaje de pacientes con tumor residual en el momento de una nueva escisión varía ampliamente (32% a 62%). Si los márgenes de resección iniciales son positivo, el 55% al 69% de las muestras de rescisión contiene células neoplásicas, por lo general se considerada una indicación para la re-escisión en ausencia de otros factores (28).

Algunos autores han abogado por una nueva escisión del sitio primario si la biopsia se realizó en un hospital externo y los márgenes de resección eran desconocidos. Otros factores que pueden tener un impacto en la tasa de re-escisiones incluyen carcinoma intraductal extenso (EIC) y calcificaciones residuales en una mamografía presente. Se recomiendan una nueva escisión en el sitio del tumor primario:

- 1.- Cuando el procedimiento quirúrgico fue inferior a una lumpectomía completa, tales como una biopsia por incisión inicial o biopsia con aguja gruesa.
- 2.- Cuando se muestran los márgenes patológicos en la biopsia por escisión inicial afectados por el tumor.
- 3.- Cuando hay microcalcificaciones sospechosas residuales en una mamografía postlumpectomía.

Pacientes seleccionados con un margen focalmente involucrado pueden ser tratados con radioterapia, sin re-escisión, tras la tumorectomía con tasas de control local aceptables (29).

### Biopsia de ganglio centinela

En los últimos años ha habido un aumento sustancial en el uso de biopsias de ganglio centinela para los pacientes con cáncer de mama. Se inyecta alrededor el tumor con tecnecio-99m (99mTc) coloide de azufre y el colorante azul y un sonda de  $\gamma$ , manualmente se realiza identificación de áreas de mayor captación de radioisótopos en el sistema linfático. El procedimiento de ganglio centinela ha sido ampliamente adoptado como un estándar para las mujeres con cáncer de mama y tiene un alto grado de sensibilidad 91.2% y especificidad del 100%. Aunque el estándar actual para pacientes con un ganglio centinela positivo es someterse a la disección axilar (30)

### Pacientes seleccionados para tratamiento conservador en cáncer de mama temprano

La cirugía conservadora de mama seguida por la irradiación a la mama, es ahora claramente el estándar de tratamiento para cáncer de mama en etapas tempranas. En 1992, The Journal of the National Cancer Institute, publico que el tratamiento de cirugía conservadora de mama seguida de irradiación es adecuado para el tratamiento primario de etapas clínicas I a II de cáncer de mama, siendo equivalentes para la supervivencia global comparado con el procedimiento de mastectomía.

Las técnicas recomendadas para el tratamiento conservador de mama, es una escisión local del tumor primario, preferiblemente con márgenes libres de neoplasia, disección de ganglios axilares e irradiación de la mama (45-50Gy), usualmente con un incremento /10-20Gy, dependiendo del tamaño del tumor y del estado de los márgenes).

La meta de este tratamiento es el control tumoral y la supervivencia, adicionando el resultado cosmético óptimo, los cuales están asociados al estado psicoemocional del paciente,

El tratamiento de cirugía conservadora de mama seguida por irradiación de la mama, está basado en numerosos y bien documentados estudios aleatorizados prospectos y largas series retrospectivas, las cuales seleccionan pacientes apropiados para tratamiento de cirugía conservadora de mama seguida por irradiación de mama. Esto es de importancia seleccionar adecuadamente al paciente candidato al tratamiento conservador, bajo el soporte de cirujanos oncólogos y radioncólogos. Discutiendo los beneficios y riesgos del tratamiento conservador comparando con mastectomía para cada paciente. La evidencia es clara, sin embargo algunos pacientes prefieren la mastectomía, siendo el tratamiento de radiación una razón de la decisión del paciente, pero aun en etapas tempranas postmastectomizadas, pueden ser candidatas para irradiación, de acuerdo al reporte definitivo patológico.

Con la cirugía adecuada (márgenes libres) técnicas de radiación y la apropiada terapia sistémica las tasas de recurrencia local en pacientes manejados con tratamiento conservador son bajas y solo una minoría de pacientes con etapas tempranas invasivas no son candidatas a recibir tratamiento conservador. Contraindicaciones relativas para tratamiento conservador de mama son (31):

1. Pacientes con enfermedad de la colágena
2. Pacientes con mutaciones germinales que predispongan a cáncer de mama
3. Que no sean posible obtener márgenes negativos
4. Enfermedad avanzada
5. Enfermedad multicéntrica
6. Embarazo
7. Quienes no tengan servicio de radioterapia o no deseen la radioterapia.
8. Alto riesgo de recurrencia local

## **Radioterapia en tratamiento de cáncer de mama en estadios tempranos**

### **Posición del paciente e inmovilización**

Tradicionalmente los pacientes son tratados en posición supina. El decúbito lateral y posición prona, pueden usarse en pacientes con mamas voluminosas, para reducir las reacciones agudas y disminuir la fibrosis.

La posición prona resulta del desplazamiento anterior del corazón, los cuales a veces incrementan el volumen irradiado. Las técnicas de inmovilización, usadas mayormente son tablas para mama especializadas, y pueda reproducir diariamente la posición del paciente dentro de los 5mm de error (32).

### **Volúmenes de tratamiento**

Recientemente, la RTOG publicó sus definiciones consensuadas para la planificación de la radioterapia de cáncer de mama.

**Tabla 10. Guías de delineado por RTOG**

	<b>Craneal</b>	<b>Caudal</b>	<b>Anterior</b>	<b>Posterior</b>	<b>Lateral</b>	<b>Medial</b>
<b>Tejido mamario</b>	Referencia clínica + inserción de la 2da costilla	Referencia clínica + pérdida de la de la mama por la TC	Piel	Excluyen músculos pectorales, músculos intercostales y costillas	Línea media axial, excluyendo musculo dorsal	Inserción del esternón con la costilla

Tradicionalmente se realiza la planeación con campos tangenciales en la era de la simulación con fluoroscopia, basada predominantemente en la superficie anatómica, abarcar prácticamente la totalidad del volumen de la mama con adecuado margen de error. La simulación tridimensional guiada por tomografía (TC), una de las ventajas de la simulación guiada por TC es para permitir una mayor precisión en la localización del sitio de escisión. Que reduzca toxicidad sin aumentar las tasas de fallo local. El bloqueo o la rotación del gantry deben ser utilizados para hacer los bordes posteriores de los campos tangenciales coplanares para reducir la exposición del tejido normal.

La mayoría de los pacientes se tratan mejor energía de con 6-MV (mega volts) de fotones. Es preferible utilizar 10 mV o mayores energías solo o en combinación con fotones de 6 MV para mantener la falta de homogeneidad máxima de menos de 110%. Los fracasos en la piel son poco frecuentes, independientemente de la energía de tratamiento. Planeación inversa en la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), con o sin tratamiento de los ganglios linfáticos regionales, los resultados es mucho más homogénea la distribución de dosis en todo el volumen del tratamiento. Varios estudios aleatorizados prospectivos y retrospectivos, encuentran reducción de toxicidades agudas y crónicas con radioterapia tridimensional (33).

### **Dosis de radiación y fraccionamiento**

Con irradiación completa a la mama, las dosis son aproximadamente de 45 – 50.4 Gy que son entregadas a lo largo de 5 a 6 semanas, fracionadas en 1.8 -2Gy por día. Los autores prefieren el uso de 2Gy por fracción para 50Gy, esquema utilizado en la gran mayoría de los ensayos aleatorios mediante radioterapia de toda la mama después de la cirugía conservadora.

La necesidad de un incremento al lecho quirúrgico, tras la tumorectomía y la radioterapia de toda la mama sigue siendo un tema de debate. En los primeros años de la cirugía conservadora de la mama, no se evaluaron siempre el estado de los márgenes quirúrgicos. Datos retrospectivos recientes sugieren que los pacientes con márgenes negativos conocidos tienen altas tasas de control local que no implican el incremento. La mayoría de los autores informan que 65% a 80% de las recidivas de mama después de la cirugía conservadora y la irradiación se produce alrededor del sitio del tumor primario. Estos datos proporcionar una sólida justificación para un incremento al lecho quirúrgico. Clark et al. observó en 1.504 pacientes una mayor incidencia de fallos a los 10 años de un 17% en aquellos a los que se otorgó incremento de dosis, en comparación con el 11% de los que recibieron. En otra serie de pacientes con márgenes quirúrgicos desconocidos, los pacientes que recibieron un incremento tenían tasas de fracaso del 6-11% en comparación con aquellos que no recibieron incremento con tasas de fallo de 9-20%. Otros han abogado por la adaptación de la necesidad de un impulso en función de los márgenes. Arthur et al. Informó sobre 205 pacientes que se sometieron a una nueva escisión antes de la radiación. Todos los pacientes en esta cohorte tenían márgenes libres y fueron tratados con irradiación de toda la mama a una dosis de 50 Gy sin un incremento. Cinco fracasos se documentaron, resultando en una tasa de control local a 15-años de 92,4%. Los autores abogan por la evitación selectiva de incremento en estos pacientes (34).

### **Manejo sistémico para cáncer de mama en estadio temprano**

La terapia sistémica es un componente esencial tanto en etapas tempranas de cáncer de mama, así como enfermedad en estado avanzado. La terapia hormonal, quimioterapia con citotóxico y las terapias biológicas más recientemente introducidas se emplean habitualmente en la gran mayoría de los pacientes con cáncer de mama en estadio temprano. El tratamiento sistémico se ha demostrado que disminuye el riesgo relativo de recaída y mortalidad. Sin embargo, hay un subgrupo de pacientes con un pronóstico muy favorable y extremadamente baja tasa de recaída, en los que los resultados de reducción de riesgos es sólo un pequeño beneficio absoluto. En la reciente reunión de consenso St. Galen de 2013, el Grupo Especial adoptó el criterio de que la terapia sistémica debe hacerse con base en el reconocimiento de los subtipos moleculares, y que por razones prácticas estos subtipos moleculares, receptores de estrógeno, receptores de progesterona, HER2 / neu, y Ki-67. La hormonoterapia sola es generalmente adecuada para luminal A, mientras que la quimioterapia está indicada generalmente para luminal B y triples negativos, y trastuzumab se añaden generalmente para la enfermedad HER2 positivo (35).

## Selección de terapia

Para ayudar a los médicos y pacientes a tomar decisiones de tratamiento y entender el pronóstico ([www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)) fue diseñado para determinar el riesgo de recaída y muerte y para estimar el beneficio de la terapia sistémica adyuvante basado en la edad del paciente, las condiciones comórbidas, el grado del tumor, el estado del RE, el tamaño del tumor, y el número de ganglios linfáticos involucrados. La terapia sistémica debe ser considerada:

1. El tamaño del tumor es mayor de 0.5cm, independientemente del estado ganglionar.
2. Cuando hay compromiso de los ganglios linfáticos, independientemente del tamaño del tumor.
3. Los únicos pacientes que no pueden estar en riesgo suficiente para justificar el tratamiento sistémico son los que tienen pequeños tumores en estadio I (<6 mm) que no sobreexpresan HER2 / neu.

Las guías de la NCCN recomienda la consideración de Oncotype, en pacientes con receptores hormonales positivos, HER2 / neu negativo, enfermedad con ganglios negativos, para ayudar a identificar a los pacientes en quienes para obtener el mayor beneficio de la terapia hormonal adyuvante sola y los que pueden o no requiere quimioterapia adyuvante. Tumores más grande de 1,0 cm o tumores que miden 6 mm a 1,0 cm con características desfavorable: invasión angiolinfática, alto grado nuclear, o de alto grado histológico, el triple negativo y HER2 / neu positivo deben ser considerados para terapia sistémica adyuvante, los tumores con un alto riesgo (score > 31) han de beneficiarse de la quimioterapia además de la terapia hormonal. Los pacientes en el grupo de bajo riesgo (score 0-18) con una tasa de recurrencia a distancia menos del 10%, tiene una beneficio marginal para quimioterapia adyuvante y se debe ofrecer la terapia hormonal sola. Los pacientes que están en el grupo intermedio (score 19-31) y los que son ganglios positivos (1-3) están siendo actualmente aconsejado para recibir quimioterapia seguida por la terapia hormonal; la utilidad clínica de Oncotype prueba en estos grupos se está definiendo en detalle en ensayos clínicos (TAILORx y RxPONDER, respectivamente) (36).

## Terapia endocrina

Para la mayoría de los pacientes con enfermedad ER-positivo o PR-positivo, la terapia hormonal está indicada. Antes de la selección de terapia hormonal, es importante establecer el paciente de acuerdo al estado menopáusico. Las mujeres premenopáusicas cuyos ovarios siguen funcionando después de la quimioterapia debe recibir tamoxifeno durante 5 años a 10 años, la terapia citotóxica puede inducir la menopausia. Los pacientes perimenopáusicas en el momento del diagnóstico deberían recibir tamoxifeno durante 2 años a 3 años y puede ser cambiado a un inhibidor de la aromatasa cuando alcanzan la menopausia. Para las mujeres posmenopáusicas, el uso de un inhibidor de la aromatasa es más eficaz (37). Hay varias opciones para pacientes que son posmenopáusicas, incluyendo un inhibidor de aromatasa de durante 5 años, el tamoxifeno inicial de 2 años a 3 años seguido por un inhibidor de aromatasa, inhibidor de la aromatasa para 2 años a 3 años, seguida de tamoxifeno durante 2 años a 3 años o tamoxifeno durante 5 años seguidos de 5 años de inhibidor de aromatasa Para las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama ER-positivo demostró que el uso de inhibidores de la aromatasa se asoció con una tasa de recurrencia del cáncer de mama que fue del 3% menor que con tamoxifeno menos de 3 años a 5 años de seguimiento (38).

## Terapia HER 2/neu

La introducción de trastuzumab para el tratamiento adyuvante de tumores con amplificación de HER2 / neu ha sido uno de los avances más interesantes en el tratamiento sistémico de la historia de cáncer de mama. Ensayos prospectivos aleatorizados demostraron mejoras sustanciales en tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. En concreto, los resultados combinados a partir de dos ensayos aleatorios con 3351 pacientes (94% con nódulos linfáticos positivos) indica

que cuatro ciclos de AC seguido de paclitaxel semanal o 3-semana paclitaxel con trastuzumab concurrente seguido de 1 año de trastuzumab logró una reducción del 52% en el riesgo relativo de recurrencia en comparación con la quimioterapia sin trastuzumab. La reducción absoluta del riesgo de recurrencia a los 3 años fue de 12%. El Herceptin adyuvante Europea (HERA) ensayo asignó al azar 5081 pacientes que habían recibido al menos de cuatro ciclos de quimioterapia para el HER2 / neu positivo cáncer de mama (68% de los cuales tenían ganglios linfáticos positivos) Trastuzumab redujo el riesgo relativo de recurrencia sobre la quimioterapia sola en un 46% (8,4% riesgo absoluto a los 3 años) (39).

### **Secuencia de tratamiento sistémico**

La elección de la secuencia de la terapia sistémica en relación con la cirugía y la radiación se hace de manera óptima por un equipo multidisciplinario. La decisión se basa en estadio de la enfermedad, la información de estadificación patológica, la elegibilidad del paciente y el deseo de conservación de la mama, y la coordinación del tratamiento.

- a) Secuencias en las que la quimioterapia es dada antes de la cirugía (terapia neoadyuvante) se están convirtiendo cada vez más común para los pacientes con estadio II o III cáncer de mama. Ensayos que investigan terapia hormonal neoadyuvante, quimioterapia con o sin terapia dirigida y su uso para aumentar las tasas de conservación de la mama.
- b) Para aquellos pacientes que se someten a cirugía para ir seguida de quimioterapia adyuvante y radiación, la mayoría de centros en los Estados Unidos recomiendan que la quimioterapia se complemente primero y luego la radiación sea dada. Un ensayo prospectivo aleatorizado que comparó 12 semanas de quimioterapia adyuvante recibieron ya sea antes o después de la radiación para los pacientes tratados con la terapia de conservación del seno no encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamientos en el tiempo metástasis a distancia y muerte. El los resultados de este ensayo indicaron que los planes para retrasar la radiación por lo que la quimioterapia adyuvante se podría completar primero deben ser considerados sólo para aquellos pacientes con márgenes quirúrgicos negativos.
- c) La secuenciación de la terapia hormonal y la radiación no se ha estudiado en un estudio comparativo aleatorizado, pero los análisis retrospectivos sugieren que los tratamientos concomitantes y tratamientos secuenciales probablemente proporcionan similares resultados.
- d) Por último, la radiación concomitante con trastuzumab, también parece ser seguro, aunque la información sobre el resultado a largo plazo todavía no está disponible. Los ensayos aleatorios que investigan el uso de trastuzumab adyuvante han implicado dar la radiación y trastuzumab simultáneamente; los resultados de estos ensayos sobre los efectos en los tejidos, incluyendo la toxicidad cardíaca a corto plazo, sugieren que la administración de trastuzumab simultáneamente con la radiación no hace aumentar el riesgo de lesión (40).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, con un espectro de subtipos con comportamiento biológico diferente, a entender diferentes patrones de respuesta a varias modalidades de tratamiento y resultados clínicos. El aspecto histológico de los tumores no puede ser suficientes para establecer las subyacentes alteraciones genéticas y los eventos biológicos implicados en el desarrollo y progresión del cáncer. Los tumores con presentaciones clínicas y patológicas similares pueden tener diferentes comportamientos. Por lo tanto, los estudios recientes se han centrado en definir las características biológicas con mayor detalle, para mejorar la estratificación de riesgo de los pacientes y asegurar la mayor probabilidad de beneficio y menor toxicidad de una modalidad de tratamiento específico. El perfil de expresión genética global (GEP), ha proporcionado clasificaciones para el cáncer de mama de acuerdo con las distantes clases biológicas, asociados con la supervivencia del paciente, basado en la expresión de genes. Los nuevos estudios moleculares han abierto un amplio campo en la investigación del cáncer, los análisis de cáncer de mama con nuevas técnicas moleculares tienen ahora la promesa para desarrollar pruebas más precisas para la predicción de la recurrencia.

El tratamiento de cáncer de mama invasivo en etapas tempranas se ha establecido en tratamiento quirúrgico hacia la conservación de mama y biopsia de ganglio centinela, teniendo como objetivo eliminar la enfermedad que se ha detectado en la mama y en regiones linfáticas, sin embargo la cirugía no erradica los depósitos ocultos e cáncer que pueden permanecer dentro de la mama, cicatriz quirúrgica, pared torácica y ganglios linfáticos regionales que pueden conducir a la recurrencia locorregional y además de metástasis a distancia, por lo tanto al Radioterapia se ha convertido en un tratamiento adyuvante para optimizar el control local después de la cirugía conservadora de mama. La Radioterapia logra una alta tasas de curación y ofrece mejoras en la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (DFS). Una reducción en recurrencia local (LR) tiene ganancias relacionadas con el tumor y también la calidad de vida tal como una reducción en la morbilidad física y consecuencias psicológicas, sin embargo como todas las terapias adyuvantes no se reconocen a corto plazo. Terapias oncológicas se siguen desarrollando y son cada vez más específicas y orientados hacia biomarcadores de cáncer, biomarcadores pronósticos y predictivos son los dos tipos principales y es importante reconocer que existe una clara distinción entre ellos. Los biomarcadores predictivos proporcionan información con respecto a la probabilidad de beneficio terapéutico a partir de un tratamiento específico. Los ejemplos más conocidos de estos incluyen los receptores de estrógeno (ER) y el receptor de factor de crecimiento epidérmico (HER2), que son utilizados para predecir la respuesta a la terapia endocrina y trastuzumab respectivamente. Sin embargo, también es posible que los biomarcadores pueden ser tanto pronósticos y predictivos. Los subtipos moleculares de cáncer de mama tienen fuertes diferencias en la biología celular y del comportamiento del tumor y pueden ser tratados como enfermedades separadas, es evidente que la naturaleza heterogénea del cáncer de mama, tenga diferentes resultados entre las mujeres diagnosticadas con esta enfermedad. Los subtipos luminales se asocian con un pronóstico más favorable, mientras HER 2 y los subtipos basales se asocian a tasas de recurrencias y disminución en la supervivencia. Esto fue confirmado por Wang et al. llevando a cabo un análisis retrospectivo de 2118 pacientes encontrando que los subtipos moleculares luminal A con más bajas tasas de recurrencias de recaída 12.7%, mientras luminal B, HER2 y triples negativos se asociaron con mayores tasas de recaídas 15.7%, 19.1%, 20.1% respectivamente. También es claro que tal heterogeneidad representa variaciones en respuesta a la terapia. Sin embargo, la cuestión sigue siendo si estos subtipos de cáncer de mama se pueden usar para predecir la respuesta a RT. Los datos de estudios in vitro han demostrado que las líneas celulares de cáncer de mama que representan los diferentes subtipos moleculares presentan sensibilidad inherente diferente a la radiación. Una clara ventaja es la selección de pacientes para RT es que su expresión ya se analiza de forma rutinaria dentro de la clínica para los propósitos de diagnóstico y pronóstico, y también para la selección de pacientes para otras terapias contra el cáncer de mama. Hemos entrado en una era en la cual los marcadores moleculares y perfiles de expresión génica y otros indicadores moleculares pronósticos están siendo investigados como medio de individualizar los tratamientos sistémicos adyuvantes, y este mismo enfoque se debe aplicar a RT.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Existe diferencia entre la tasa de recurrencia locorregional y a distancia en los distintos subtipos moleculares de cáncer de mama, en pacientes diagnosticadas en etapas clínicas tempranas, tratadas con cirugía conservadora de mama, terapia sistémica y/o bloqueo hormonal, +/- terapia anti-her 2 y radioterapia, en Centro Oncológico Estatal en el periodo de enero del 2011 a enero del 2016?

## **OBJETIVO DE INVESTIGACION**

### **GENERAL**

Identificar si existe diferencia entre la tasa de recurrencia locorregional y a distancia en los distintos subtipos moleculares de cáncer de mama, en pacientes diagnosticadas en etapas clínicas tempranas, tratadas con cirugía conservadora de mama, terapia sistémica y/o bloqueo hormonal, +/- terapia anti-her 2 y radioterapia, en Centro Oncológico Estatal en el periodo de enero del 2011 a enero del 2016

### **Específicos inmediatos:**

- 1.- Seleccionar expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama etapas clínicas tempranas (I y IIA) y que hayan sido tratadas con cirugía conservadora de mama, terapia sistémica y/o bloqueo hormonal, +/- terapia anti-her 2 y radioterapia.
- 2.- Agrupar los expedientes por subgrupos moleculares por inmunohistoquímica (luminal A, luminal B, Her2 positivo, triple negativo).
- 3.- Identificar las tasas de recurrencias locorregionales y a distancia, con base al seguimiento en la consulta externa, de acuerdo a los síntomas, signos o estudios de imagen referidos en las notas clínicas.
- 4.- Valorar si existe diferencia estadísticamente significativa entre la tasa de recurrencia locorregional y a distancia en los distintos subtipos moleculares de cáncer de mama en etapas clínicas tempranas, tratadas con cirugía conservadora de mama, terapia sistémica y/o bloqueo hormonal, +/- terapia anti-her 2 y radioterapia
- 5.- Comparar las tasas de recurrencia locorregional y a distancia, así como las tasas de supervivencia en los distintos subtipos moleculares por inmunohistoquímica de cáncer de mama, asociadas a lo reportado en la literatura.
- 6.- Correlacionar estadísticamente de acuerdo a los subtipos moleculares por inmunohistoquímica las tasas de recurrencias locorregionales y a distancia en cáncer de mama en etapas clínicas tempranas, tratadas con cirugía conservadora de mama, terapia sistémica y/o bloqueo hormonal, +/- terapia anti-her 2 y radioterapia.

## **HIPOTESIS**

La diferencia entre la tasa de recurrencia locorregional y a distancia en los distintos subtipos moleculares de cáncer de mama, en pacientes diagnosticadas en etapas clínicas tempranas, tratadas con cirugía conservadora de mama, terapia sistémica, y/o bloqueo hormonal, +/- terapia anti-her 2 y radioterapia, en Centro Oncológico Estatal en el periodo de enero del 2011 a enero del 2016, serán similares a lo reportado en la bibliografía.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Diseño del Estudio:**

Estudio observacional, retrospectivo, transversal, comparativo.

### **Población**

Todos los expedientes de pacientes con cáncer de mama etapa I y IIA tratadas con cirugía conservadora de mama, radioterapia, quimioterapia, y/o hormonoterapia +/- terapia anti-her 2, de acuerdo a su subtipo molecular por inmunohistoquímica, durante el periodo de enero 2011 a enero del 2016 en el Centro Oncológico Estatal.

### **Muestra**

No probabilística, de conveniencia y de cuota conformada por el total de expedientes del Centro Oncológico Estatal, ISSEMyM con diagnóstico de cáncer de mama etapa I y IIA tratadas con cirugía conservadora de mama, radioterapia, quimioterapia, y/o hormonoterapia +/- terapia anti-her 2, de acuerdo a su subtipo molecular por inmunohistoquímica, durante el periodo de enero 2011 a enero del 2016 en el Centro Oncológico Estatal.

### **Unidad de análisis:**

Expediente de cada uno de los pacientes con diagnóstico cáncer de mama etapa I y IIA tratadas con cirugía conservadora de mama, radioterapia, quimioterapia, y/o hormonoterapia +/- terapia anti-her 2, de acuerdo a su subtipo molecular por inmunohistoquímica, durante el periodo de enero 2011 a enero del 2016 en el Centro Oncológico Estatal.

.



### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama
- Edad entre 40 – 70 años
- Estadios clínicos tempranos (I-IIA)
- Tratadas con cirugía conservadora de mama y radioterapia
- Recibieron bloqueo hormonal o no lo hayan recibido.
- Tratamiento sistémico con quimioterapia, o no y terapia blanco o no de acuerdo al subtipo molecular por inmunohistoquímica.
- Histología ductal o lobulillar
- Subtipos moleculares: luminal A, luminal B, Her 2/neu positivo y triple negativo

### **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN**

- Pacientes que tengan diagnóstico de cáncer de mama estadio localmente avanzado (IIB y IIIC) y metastásico (IV)
- Pacientes menores de 40 años y mayores de 70 años
- Pacientes con mastectomía radical modificada
- Pacientes no hayan recibido alguna de las terapias adyuvantes (radioterapia, quimioterapia, bloqueo hormonal y terapia blanco)

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

**Recurrencia local:** se define como la reaparición del cáncer ya sea en la mama operada, en la cicatriz quirúrgica o la piel que recubre la parrilla costal.

**Recurrencia locorregional:** se define como la situación anatómica en la cual el compromiso tumoral se presenta, invadiendo los ganglios axilares, infraclaviculares, supraclaviculares, ipsilaterales o los de la cadena mamaria interna.

**Recurrencia a distancia:** se refiere a la comprobación de células metastásicas, en cualquier localización distinta de la local o la regional (ósea, pulmonar, hepática y otras).

**Cirugía conservadora:** también se le denomina *tumorectomía*, *cuadrantectomía*, *mastectomía parcial* o *mastectomía segmentaria*. En esta cirugía, sólo se extirpa la parte del seno que tiene el cáncer. El objetivo es extraer el cáncer y algo de tejido normal circundante. La cantidad que se extirpa del seno depende del tamaño y localización del tumor, además de otros factores.

**Terapia sistémica:** La quimioterapia es un tratamiento con medicamentos contra el cáncer que se pueden administrar por vía intravenosa (inyectados en la vena) o por vía oral. Los medicamentos pasan a través del torrente sanguíneo para llegar a las células cancerosas en la mayoría de las partes del cuerpo. La quimioterapia es más eficaz cuando se usan combinaciones de más de un medicamento. Actualmente, los médicos emplean muchas combinaciones diferentes, y no queda claro que una sola combinación sea evidentemente mejor que otra

**Estatus de los receptores de estrógenos y progesterona:** se define posterior a la realización de inmunohistoquímica, donde reporta si se encuentran presentes en el bloque de parafina receptores para estrógenos y progesterona.

**Bloqueo hormonal:** se define como medicamento que pertenece al grupo de antiestrogénico que tiene un mecanismo de acción que evita la unión de los estrógenos a su receptor. La terapia hormonal es una forma de terapia sistémica, lo que significa que llega a las células cancerosas en cualquier parte del cuerpo y no sólo al seno. Se recomienda para mujeres que padecen cánceres de seno con receptores hormonales positivos (ER-positivo y/o PR-positivo)

**Terapia blanco:** están diseñados para bloquear el crecimiento y propagación de las células cancerosas. Actúan de forma diferente de los medicamentos de la quimioterapia, los cuales atacan a todas las células que están creciendo rápidamente (incluyendo células cancerosas). Algunas veces, los medicamentos de terapia dirigida funcionan incluso cuando los medicamentos de quimioterapia no son eficaces. Algunos medicamentos de terapia dirigida pueden ayudar a otros tipos de tratamiento a ser más eficaces.

**Radioterapia:** es un tratamiento que usa rayos o partículas de alta energía (como los rayos X) para eliminar las células del cáncer.

**Tipo de fraccionamiento:** se define como tipo de esquema de tratamiento en radioterapia. Es un tipo de variable cuantitativa. Escala de medición cantidad de fracciones y tamaño de la fracción.

**Fraccionamiento convencional:** se define como esquema de tratamiento estándar, con una dosis diaria de 1.8 a 2Gy por día de lunes a viernes, es un tipo de variable cuantitativa. La escala de medición Gy por sesión.

**Hipofraccionamiento:** se define como esquema de tratamiento alternativo, caracterizado por una dosis mayor por sesión en menor tiempo, es un tipo de variable cuantitativa. La escala de medición Gy por sesión.

## **ASPECTOS ETICOS**

Se tomarán en cuenta las consideraciones éticas establecidas en la Declaración de Helsinki hasta las modificaciones en Edimburgo Escocia en octubre del 2000. Así, como las contempladas en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos. Se guardará confidencialidad de los datos obtenidos de los pacientes en particular.

## RESULTADOS

Este estudio se realizó en el Departamento de Radioterapia del Centro Oncológico Estatal ISSEMyM en el período de Enero del 2011 a Enero de 2016. Se reclutaron expedientes de pacientes que fueron valorados para recibir tratamiento de cirugía conservadora de mama y posteriormente radioterapia, cumpliendo con los criterios de inclusión.

Durante dicho periodo en el servicio de radioterapia se han tratado 254 pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama, de las cuales 153 pacientes corresponden con el diagnóstico de Cáncer de mama etapas clínicas tempranas I y IIA, que recibieron tratamiento con cirugía conservadora de mama y posteriormente radioterapia, se identificaron 2 esquemas de tratamiento con radioterapia, fraccionamiento convencional 50Gy en 25 sesiones (101 pacientes) e hipo fraccionamiento dos esquemas de 45.2Gy (21 pacientes) y 42.5Gy (31 pacientes), de los cuales estos dos tipos de fraccionamientos recibieron incrementos de dosis de radioterapia encontrando tres esquemas de dosis 10 Gy (68 pacientes), 12.5Gy (4 pacientes) y 16Gy (3 pacientes).

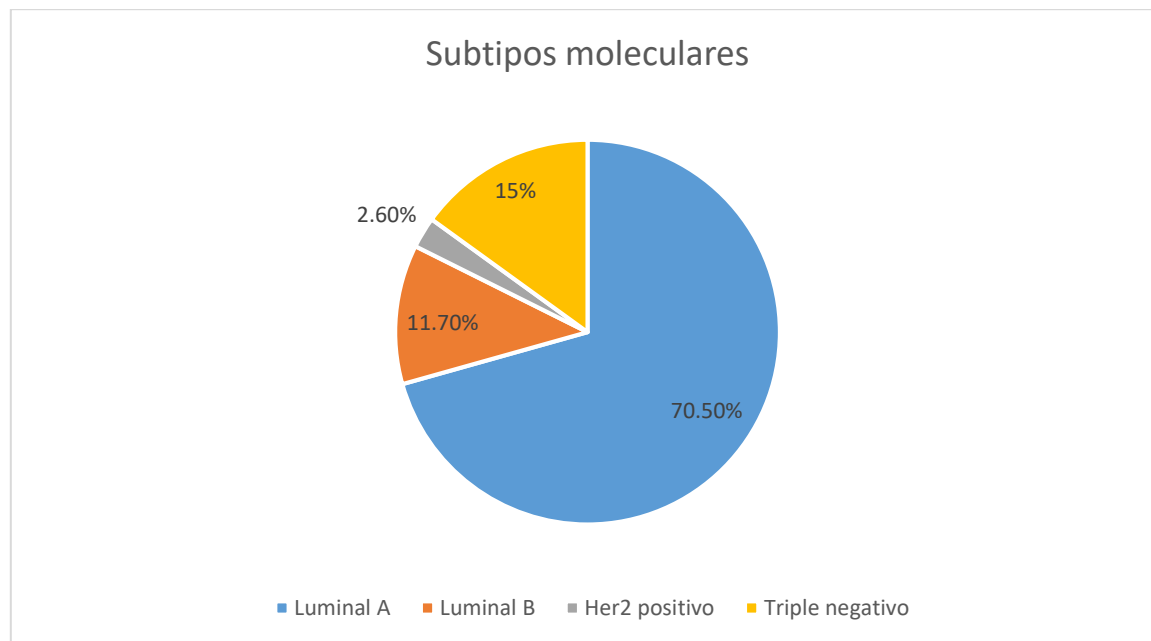
Se identificó pacientes tratados con bloqueo hormonal (127 pacientes), terapia sistémica con quimioterapia (77 pacientes) y terapia blanco (12 pacientes).

De manera general el rango de edad fue de 37 hasta 72 años de edad, con una edad promedio de 52.47 años, moda de 50 años, mediana de 52 años, y una desviación estándar de 7.5.

La etapa clínica que predominó fue la IIA (56%), y la estirpe histológica predominante fue carcinoma ductal (94%). Subtipos moleculares se identificaron Luminal A (108 pacientes), luminal B (18 pacientes), Her2 positivo (4 pacientes) y triple negativo (23 pacientes).

Pacientes que tuvieron recurrencia (6 pacientes), de los cuales 2 fueron locales, 2 locorregionales y 2 a distancia (1 visceral y 1 óseo).

Grafica 1. Distribución de población de acuerdo a subtipos moleculares.

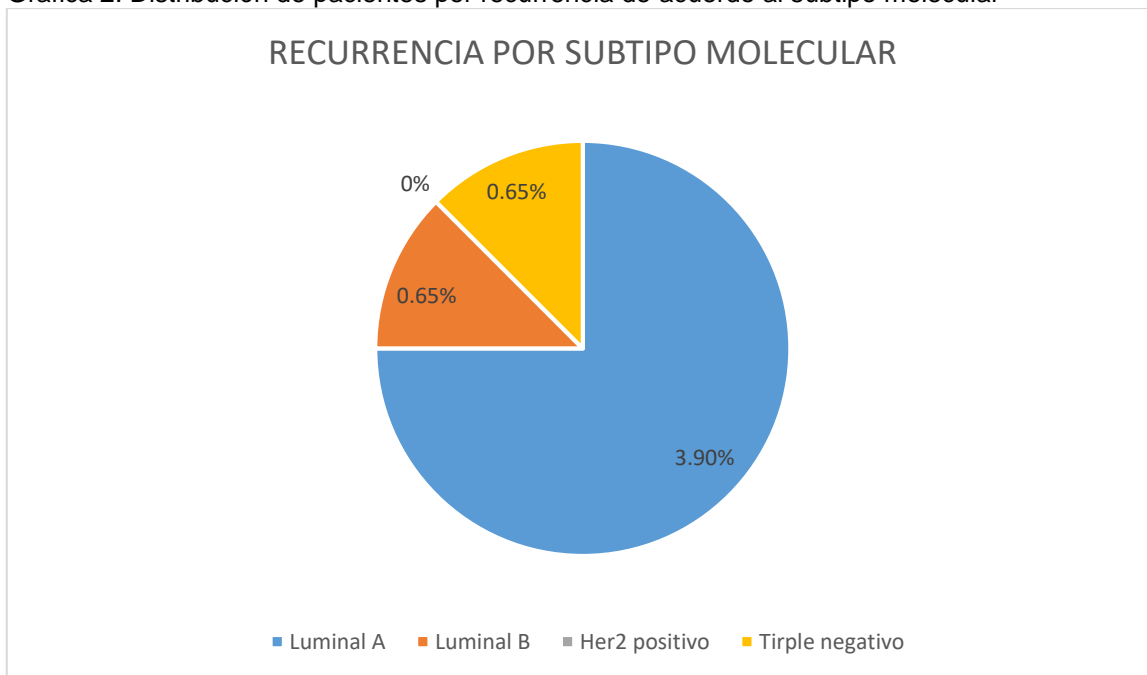


Fuente: hoja de recolección de datos.

El subtipo molecular predominante fue luminal A, seguida por el triple negativo con un 15%, teniendo que el Her2 positivo fue mínimo con un 2.6%.

Al analizar las recurrencias de acuerdo a cada subtipo molecular estos fueron los resultados:

Grafica 2. Distribución de pacientes por recurrencia de acuerdo al subtipo molecular



Fuente: hoja de recolección de datos.

Las recurrencias en total de los 153 pacientes fueron 6 pacientes (3.9% de la población general), de las cuales 2.6% corresponden al subtipo molecular luminal A con 4 recurrencias y los subtipos moleculares luminal B y triple negativo tuvieron 1 recurrencia cada uno, correspondiendo el 0.65%. Sin encontrar ninguna recurrencia para el subtipo molecular Her2 positivo.

Al hacer el análisis por sitio de recurrencia, es decir local, locorregional o a distancia estos fueron los resultados:

Grafica 3. Análisis por sitio de recurrencia.

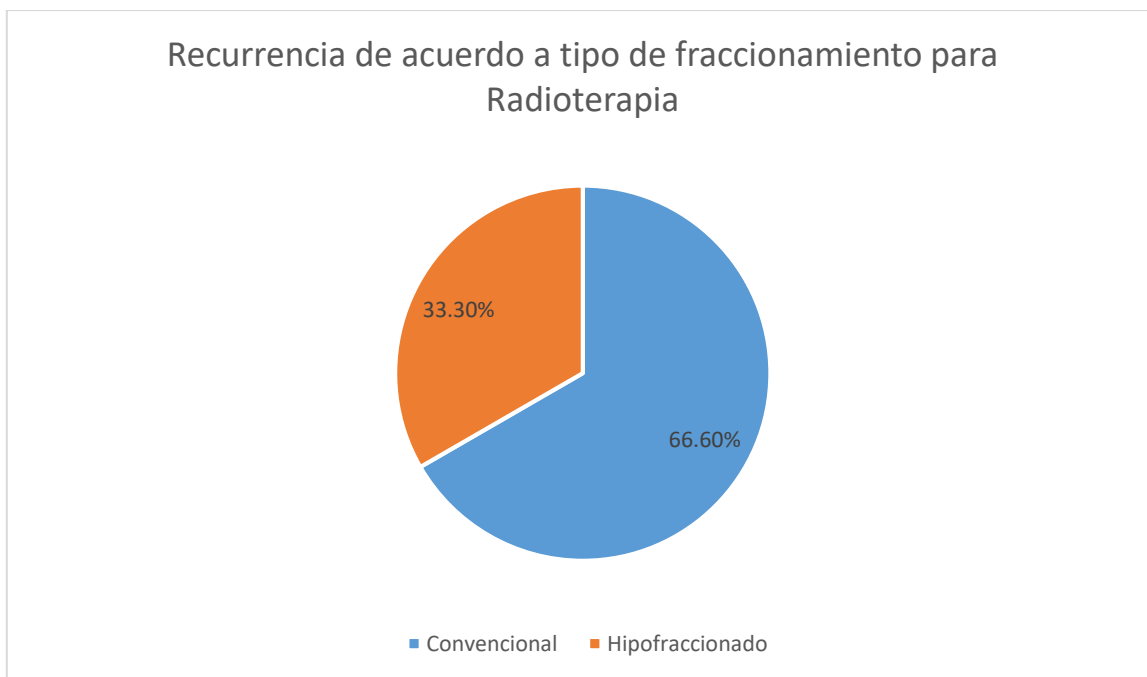


Fuente: hoja de recolección de datos.

Las recurrencias a distancia ocurrieron en óseo y visceral correspondiendo el 1.4%, ocurriendo en el subtipo molecular Luminal A, la recurrencia local fue en mama y locorregional en axila ambas con 1.3%.

Para el análisis de recurrencia de acuerdo al tratamiento recibido, los resultados fueron los siguientes:

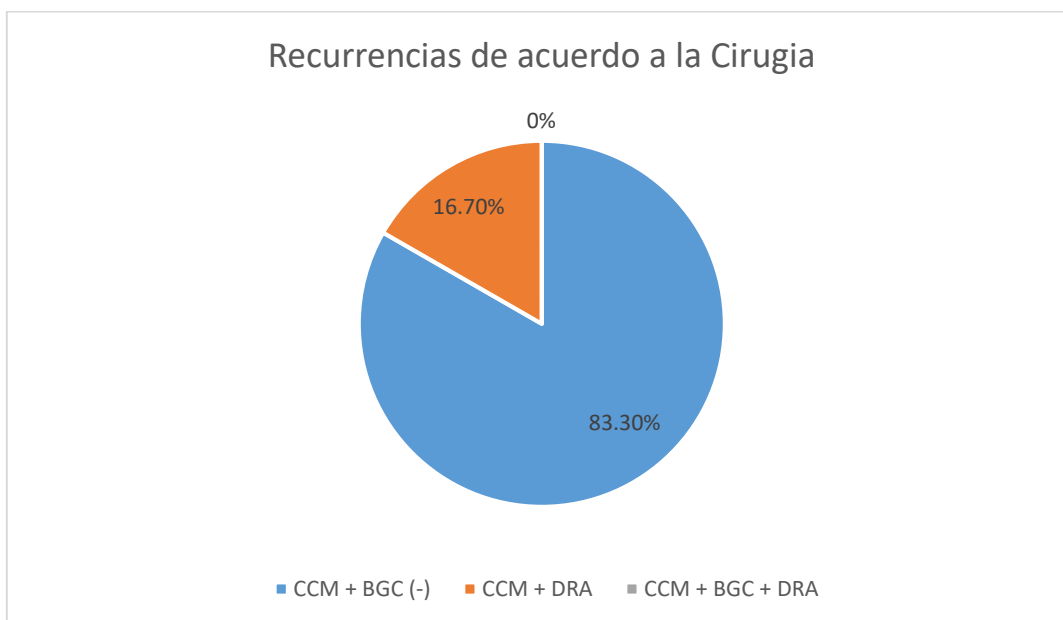
Grafica 4. Análisis de recurrencia por tipo de fraccionamiento



Fuente: hoja de recolección de datos.

De acuerdo al esquema de radioterapia recibido siendo estos convencional 50Gy en 25 sesiones se presentaron 4 recurrencias de las 6 recurrencias totales, correspondiendo el 66.6%.

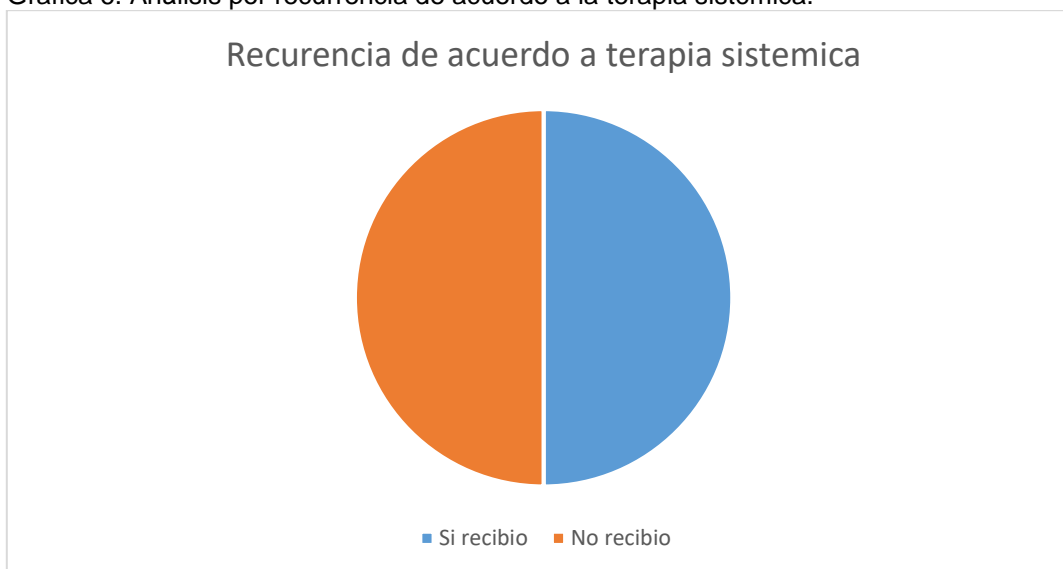
Grafica 5. Análisis por recurrencia de acuerdo a cirugía realizada.



Fuente: hoja de recolección de datos.

El tipo de cirugía en donde se encontraron mayor recaída fue para el grupo de cirugía conservadora de mama más biopsia de ganglio centinela negativo (CCM + BGC (-)), 5 recurrencias de las 6 en totales, correspondiendo el 83.3%.

Grafica 6. Análisis por recurrencia de acuerdo a la terapia sistémica.



Fuente: hoja de recolección de datos.

La recurrencia de acuerdo a terapia sistémica recibida no tuvo diferencias el grupo de que si recibió vs con no recibido presentando 3 recurrencias para cada grupo, correspondiendo el 50% respectivamente.



## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico empleado para determinar las curvas de supervivencia entre las variables cualitativas como frecuencia de recurrencia es la prueba de  $\chi^2$  y prueba de razón de Pearson. Para el análisis de datos se realizó en el sistema SPSS versión 20.

Grafica 7. Supervivencia de acuerdo al subtipo molecular

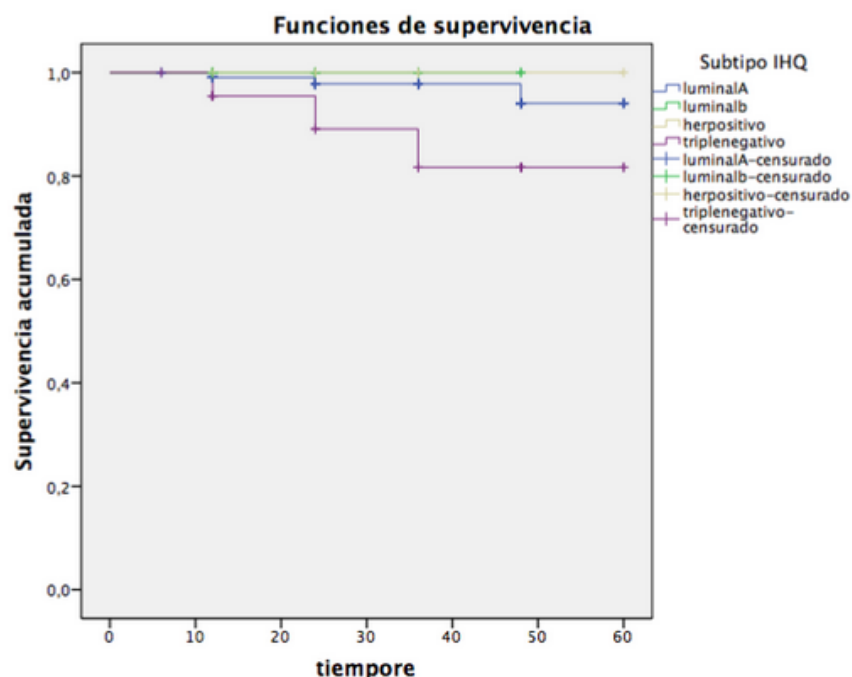


Tabla 11. Resumen de procesamiento de casos

Subtipo IHQ	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
luminalA	108	3	105	97,2%
luminalb	18	0	18	100,0%
herpositivo	4	0	4	100,0%
triplenegativo	23	3	20	87,0%
Global	153	6	147	96,1%

Tabla 11.1 Prueba de chi-cuadrado

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,654	3	,130

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Subtipo IHQ.

No se muestra diferencia estadística significativa.

Grafica 8. Supervivencia de acuerdo al fraccionamiento de radioterapia

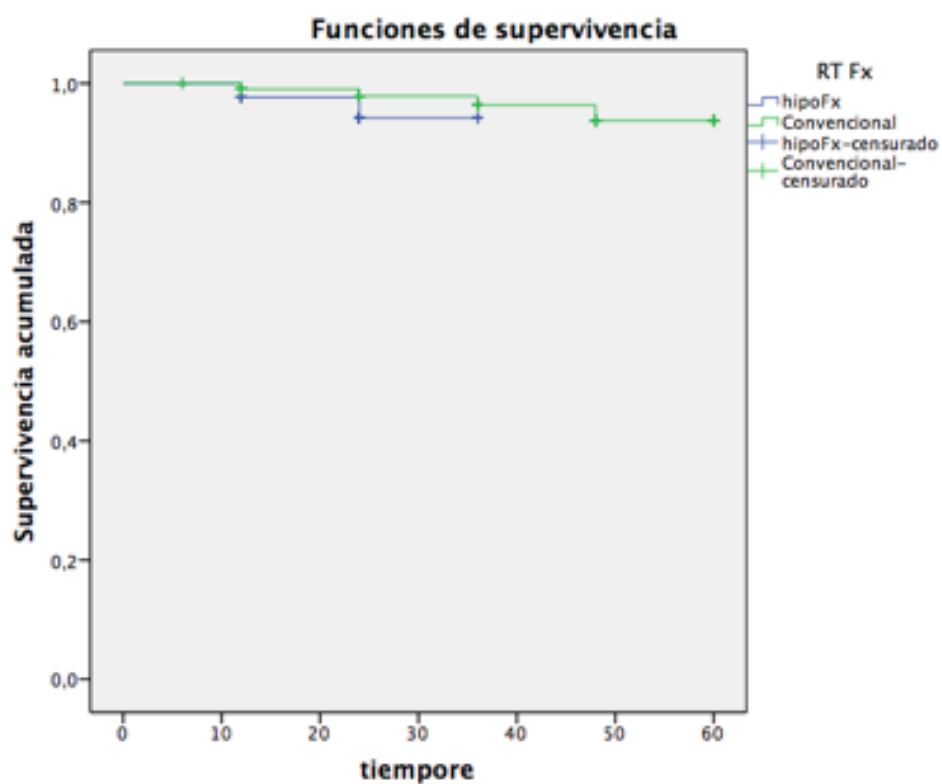


Tabla 12. Resumen de procesamiento de casos

RT Fx	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
hipoFx	44	2	42	95,5%
Convencional	109	4	105	96,3%
Global	153	6	147	96,1%

Tabla 12.1 Prueba de chi-cuadrado

**Comparaciones globales**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,768	1	,381

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de RT Fx.

No se muestra diferencia estadística significativa.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se incluyeron pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama etapa clínica temprana I y IIA tratadas en el Centro Oncológico Estatal de ISSEMyM con cirugía conservadora seguidas de radioterapia, y de acuerdo a subtipo molecular tratadas con quimioterapia sistémica, bloqueo hormonal o terapia blanco, desde enero del 2011 a enero del 2016. Cuyo objetivo principal fue determinar si es similar la tasa de recurrencia local, locorregional o a distancia, en los distintos subtipos moleculares para cáncer de mama etapas clínicas tempranas.

Durante dicho periodo en el servicio de radioterapia se han tratado 254 pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama, de las cuales 153 pacientes corresponden con el diagnóstico de Cáncer de mama etapas clínicas tempranas I y IIA, que recibieron tratamiento con cirugía conservadora de mama y posteriormente radioterapia, se identificaron 2 esquemas de tratamiento con radioterapia, fraccionamiento convencional 50Gy en 25 sesiones (101 pacientes) e hipo fraccionamiento dos esquemas de 45.2Gy (21 pacientes) y 42.5Gy (31 pacientes), de los cuales estos dos tipos de fraccionamientos recibieron incrementos de dosis de radioterapia encontrando tres esquemas de dosis 10 Gy (68 pacientes), 12.5Gy (4 pacientes) y 16Gy (3 pacientes).

Se identificó pacientes tratados con bloqueo hormonal (127 pacientes), terapia sistémica con quimioterapia (77 pacientes) y terapia blanco (12 pacientes).

Se analizaron las recurrencias (6 pacientes), de los cuales 2 fueron locales, 2 locorregionales y 2 a distancia (1 visceral y 1 óseo), de acuerdo a subtipo molecular, así como en relación a los tratamientos recibidos en etapas clínicas tempranas de cáncer de mama, siendo estos, cirugía conservadora de mama, radioterapia, bloqueo hormonal y terapia sistémica. La etapa clínica que predominó fue la IIA (56%), y la estirpe histológica predominante fue carcinoma ductal (94%). Subtipos moleculares se identificaron Luminal A (108 pacientes), luminal B (18 pacientes), Her2 positivo (4 pacientes) y triple negativo (23 pacientes).

El tamaño del tumor y el estado de los ganglios son claramente uno de los predictores más fuertes de la supervivencia global y de metástasis y también son fuertes predictores de recaída después de la mastectomía en la pared torácica cuando la radiación no se use. Por otra parte, el estado del margen es un fuerte predictor de recaída en mama tratadas conservadoramente pero no está fuertemente relacionado con recaída a distancia, la edad temprana es también un predictor muy fuerte para recaída local después de tratamiento conservador de mama y aunque se ha demostrado que es predictivo de metástasis sistémica, el efecto de la edad joven en metástasis a distancia como un factor independiente es claramente no tan significativo como lo es para la recidiva local en los pacientes tratados con cirugía conservadora.

Más recientemente, en base a los avances en las técnicas moleculares que permiten la caracterización genética de los tumores, se han identificado factores pronósticos moleculares adicionales, que pueden perfeccionar la toma de decisiones clínicas y ya están siendo aplicados clínicamente.

Varios estudios han indicado que los pacientes con receptores hormonales positivos tienen una mayor tasa de supervivencia. Crowe et al. estudió 1.392 pacientes con cáncer de mama, tratados con mastectomía radical modificada, tumores ER-positivos, encontrados que en 1.063 pacientes (76,4%) a 10 años de seguimiento la tasa de supervivencia global fue de 65.9%; la cual fue significativamente mejor que la tasa de 56% en 329 pacientes con tumores ER-negativos. La sobreexpresión de la proteína Her2 neu, se asocia a mayor agresividad del tumor y disminución de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con ganglios positivos, con significado pronóstico variable entre los pacientes con ganglios negativos. Varios estudios han demostrado que el HER-2/neu puede ser predictivo de la respuesta a la terapia hormonal, la resistencia a la quimioterapia basado en agentes alquilantes y la respuesta a taxanos.

De acuerdo a lo escrito en la literatura y al realizar el análisis estadístico, no se encontraron diferencias significativas, en las curvas de supervivencia, relacionado con tiempo y las recurrencias de acuerdo a los subtipos moleculares, siendo el de mayor población los luminal A y de menos

población los Her2 positivos, y con un tiempo de estudio de 5 años, en donde la literatura internacional nos marca estudios más prolongadas de 10 años para observar las recurrencias de acuerdo a los subtipos moleculares.

En 1992, The Journal of the National Cancer Institute, publico que el tratamiento de cirugía conservadora de mama seguida de irradiación es adecuado para el tratamiento primario de etapas clínicas I a II de cáncer de mama, siendo equivalentes para la supervivencia global comparado con el procedimiento de mastectomía. En el análisis estadístico de acuerdo a los tratamientos recibidos a pesar de que ninguno fue estadísticamente significativo, el tratamiento de radioterapia de acuerdo al fraccionamiento no impacto para mayores tasas de recurrencias siendo estas similares en ambos fraccionamientos, así como los diferentes abordajes de la cirugía conservadora.

En la reciente reunión de consenso St. Galen de 2013, el Grupo Especial adoptó el criterio de que la terapia sistémica debe hacerse con base en el reconocimiento de los subtipos moleculares, y que por razones prácticas estos subtipos moleculares, receptores de estrógeno, receptores de progesterona, HER2 / neu, y Ki-67. La hormonoterapia sola es generalmente adecuada para luminal A, mientras que la quimioterapia está indicada generalmente para luminal B y triples negativos, y trastuzumab se añaden generalmente para la enfermedad HER2 positivo. En el análisis estadístico en cuanto a la quimioterapia sistémica y bloqueo hormonal fueron similares sus tasas de recaída, siendo estas no significativamente estadísticas.

## CONCLUSIONES

En etapas clínicas tempranas I y IIA para cáncer de mama el estándar de tratamiento es cirugía conservadora de mama seguida por radioterapia, utilizando fraccionamiento convencional 45-50Gy con un incremento 10Gy a lecho quirúrgico cuando este indicado, y de acuerdo a ciertos pronósticos favorables se puede utilizar hipofraccionamientos.

Para la terapia sistémica se debe poner los criterios según St Gallen 2013 debe hacerse con base en el reconocimiento de los subtipos moleculares. La hormonoterapia sola es generalmente adecuada para luminal A, mientras que la quimioterapia está indicada generalmente para luminal B y triples negativos, el trastuzumab se agrega generalmente para la enfermedad HER2 positivo.

La tasas de recurrencias locales, locorregionales y a distancia en nuestro estudio fueron similares en los distintos subtipos moleculares, sin tener diferencias, de acuerdo a Wang et al, los subtipos moleculares luminal A con más bajas tasas de recurrencias de 12.7%, mientras luminal B, HER2 y triples negativos se asociaron con mayores tasas de recaídas 15.7%, 19.1%, 20.1% respectivamente. Siendo esto no comprobado en nuestro estudio, pero se debe analizar la población heterogenea sobre los subtipos moleculares en donde predomino el subtipo molecular Luminal A con 108 pacientes y el tiempo de estudio, en donde se deberá de analizar la misma población a mayor tiempo de estudio, se recomiendan 10 años para comparar las diferencias de tasas de recurrencias de acuerdo a los subtipos moleculares, como marcan los estudios.

**Resumiendo:** 1. La población no fue homogénea para los subtipos moleculares predominando por mucho el subtipo molecular luminal A. 2. Se presentó igualdad en los datos demográficos tales como: edad, etapa clínica y estirpe histológica. 3. Los resultados de este estudio no son similares a los reportado a la bibliografía consultada, concluyendo que no existen diferencias entre las tasas de recurrencia local, locorregional y a distancia en los subtipos moleculares para cáncer de mama temprano etapas clínicas I y IIA.

### **RECOMENDACIONES**

Se sugiere realizar estudios prospectivos con mayor homogeneidad en la población entre los distintos subtipos moleculares con un tiempo de seguimiento mayor, se recomiendan más de 10 años para tener mayor impacto en la valoración de las tasas de recurrencia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al.: GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.
2. INEGI 2012. Estadísticas de mortalidad. Cubos dinámicos y CONAPO
3. Gunderson and Tepper. CLINICAL RADIATION ONCOLOGY, 4th edition, Elsevier, 2012
4. Society AC: Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014. 2013.
5. Lambe M, Hsieh C, Tsaih S, et al: Maternal risk of breast cancer following multiple births: A nationwide study in Sweden. *Cancer Causes Control* 7:533–538, 1996
6. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243–3253.
7. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–427.
8. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, et al: Genetic/familial high-risk assessment: Breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw* 8:562–594, 2010.
9. Judkins T, Rosenthal E, Arnell C, et al: Clinical significance of large rearrangements in BRCA1 and BRCA2. *Cancer* 118:5210–5216, 2012.
10. Travis LB, Hill D, Dores GM, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(19):1428–1437.
11. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. *World Health Organization Classification of Tumours of the Breast*, 4th ed. Lyon: IARC Press; 2012.
12. Elston CW, Ellis IO. Assessment of histologic grade. In: Elston CW, Ellis IO, eds. *The Breast*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998:365.
13. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA* 2004;292:2735–2742.
14. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ, et al: American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin* 53:27–43, 2003.
15. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:10869–10874, 2001.
16. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al: Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:8418–8423, 2003.
17. Albert JM, Gonzalez-Angulo AM, Guray M, et al: Estrogen/progesterone receptor negativity and HER2 positivity predict locoregional recurrence in patients with T1a,bN0 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77(5):1296–1302, 2010.
18. Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H, et al: Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in highrisk breast cancer: The Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 26:1419–1426, 2008.
19. McCormick SR, Lillemoe TJ, Beneke J, et al: HER2 assessment by immunohistochemical analysis and fluorescence in situ hybridization: Comparison of HercepTest and PathVysion commercial assays. *Am J Clin Pathol* 117:935–943, 2002.
20. Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Peterse H, Bartelink H, van de Vijver MJ. Gene expression profiling and histopathological characterization of triplenegative/ basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 2007
21. Riscitiello C, Azim HA, Schouten PC, Linn SC, Sotiriou C. Understanding the biology of triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2012.
22. Anders CK, Carey LA. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2009
23. Freedman GM, Hanlon AL, Fowble BL, et al: Recursive partitioning identifies patients at high and low risk for ipsilateral tumor recurrence after breast-conserving surgery and radiation. *J Clin Oncol* 20:4015–4021, 2002.

24. Schiavon G, Smid M, Gupta G P., Redana S, Santini D, Martens J WM. Heterogeneity of Breast Cancer: Gene Signatures and Beyond. Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Value of Gene Signatures. *Current Clin Pathol* 2012
25. Pleviati M, Manfrini M, Galasso M, Zerbinati C, Palatini J, Gasparini P, Volinia S. Next generation analysis of breast cancer genomes for precision medicine. *Cancer Lett* 2013;339: 1-7
26. Morrow M, Strom EA, Bassett LW, et al: Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin* 52:277–300, 2002
27. Rietjens M, Urban CA, Rey PC, et al: Long-term oncological results of breast conservative treatment with oncoplastic surgery. *Breast* 16:387–395, 2007.
28. Kronowitz SJ, Hunt KK, Kuerer HM, et al: Practical guidelines for repair of partial mastectomy defects using the breast reduction technique in patients undergoing breast conservation therapy. *Plast Reconstr Surg* 120:1755–1768, 2007.
29. Morrow M, Jagsi R, Alderman AK, et al. Surgeon recommendations and receipt of mastectomy for treatment of breast cancer. *JAMA* 2009;302:1551–1556.
30. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al: Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11:927–933, 2010.
31. Pérez C. Principles and Practice of Radiation Oncology. 6th. Edition. 2013
32. Veldeman L, Speleers B, Bakker M, et al: Preliminary results on setup precision of prone-lateral patient positioning for whole breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78:111–118, 2010.
33. Spooner D, Stocken DD, Jordan S, et al: A randomised controlled trial to evaluate both the role and the optimal fractionation of radiotherapy in the conservative management of early breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 24:697–706, 2012.
34. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al: Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 25:3259–3265, 2007.
35. Group EBCTC: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 365:1687–1717, 2005.
36. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer. Version 2. 2016
37. Gray RG, Rea DW, Handley K, et al: ATTom: randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor-positive (ER+) or ER-untested breast cancer—preliminary results. *Proc Am J Clin Oncol* 26(10):513, 2008.
38. Davies C, Pan H, Godwin J, et al: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381:805–816, 2013.
39. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al: Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 379:633–640, 2012.
40. Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, et al: Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 23:24–29, 2005.



